CUM TRATĂM

St. Hărăguș
Roman Vlaicu

Ateroscleroza

Scanned with OKEN Scanner

Prof. Şt. Hărăguş Dr. Roman Vlaicu

CUM TRATĂM

Ateroscleroza

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREŞTI – 1968

Scanned with OKEN Scanner

Tabla de materii

	Pag.
Cuvînt înainte	9
I. **Terminologie. Istoric**	13
II. **Anatomie patologică**	17
III. **Etiologie**	23
Alimentaţia	24
— Grăsimi	24
— Hidraţi de carbon	43
— Proteine	49
— Vitamine	50
— Săruri minerale	50
— Alcool	50
— Cafea	51
— Tutun	51
Condiţii geografice	52
Activitate fizică. Profesiune. Mod de viaţă	52
Vîrstă. Sex. Constituţie. Ereditate	56
Factori lezionali şi inflamatori	57
Obezitatea	59
Factori endocrini	60
Hipertensiunea arterială	61
Sistemul nervos	63
IV. **Patogeneză**	67
— Teoria metabolică	68
— Teoria incrustării sau trombogenică	73

Scanned with OKEN Scanner

	Pag.
V. Noţiuni de biochimie a aterosclerozei . .	76
VI. Noţiuni de clinică a aterosclerozei . . .	82
VII. Tratament	87
Tratamentul general	93
a) Tratamentul igienic	96
b) Cultura fizică medicală	98
c) Alimentaţia	105
Scăderea greutăţii corporale prin reducerea numărului de calorii . . .	111
Reducerea cantităţii de colesterol şi de grăsime de origine animală din alimentaţie	113
Reducerea cantităţii de hidraţi de carbon din alimentaţie	128
— Proteinele	129
— Alcoolul	129
— Fumatul	130
— Cafeaua	131
Tratamentul medicamentos	131
A. Hipocolesterolemiante-hipolipemiante . .	132
a) Substanţe hipocolesterolemiante prin inhibarea sintezei colesterolului . .	134
b) Hipocolesterolemiante prin diminuarea absorbţiei intestinale a colesterolului .	146
c) Hipocolesterolemiante prin influenţarea stării de transport plasmatic al colesterolului	150
d) Hipocolesterolemiante-hipolipemiante prin favorizarea metabolismului (catabolismului) şi a eliminării colesterolului şi a substanţelor lipidice	157
Concluzii asupra tratamentului cu substanţe hipocolesterolemiante-hipolipemiante	167
B. Substanţe cu acţiune fibrinolitică . . .	168
C. Substanţe cu acţiune asupra metabolismului peretelui vascular	170
D. Tratamentul tulburărilor de circulaţie .	171
a) Tratamentul aterosclerozei cerebrale .	173

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

b Particularităţile tratamentului aterosclerozei coronariene 175
c) Particularităţile tratamentului aterosclerozei arterelor mezenterice 182
d) Tratamentul aterosclerozei obliterante a membrelor 183
Fizioterapia şi tratamentul balnear al aterosclerozei 196
Criterii de apreciere a rezultatelor 199
VIII. **Profilaxie** 202

Scanned with OKEN Scanner

Cuvînt înainte

Statisticile din ultimele decenii arată creşterea progresivă a morbidităţii şi mortalităţii prin boli cardio-vasculare în ţările în care populaţia a atins un anumit standard de viaţă. Într-o statistică a O.M.S., interesînd 22 de state, întocmită în 1961, se arată că 48% din mortalitatea înregistrată se datoreşte afecţiunilor cardio-vasculare. Numărul deceselor în urma acestor boli este deci egal cu suma deceselor datorite tuturor formelor şi localizărilor tumorilor maligne, bolilor aparatului respirator şi accidentelor.

Această situaţie apare şi mai gravă, dacă se ia în considerare faptul că aproximativ jumătate din aceste decese survin înainte de vîrsta de 60 de ani, „în plină perioadă de responsabilitate familială şi profesională" (R. Froment).

Cea mai răspîndită dintre afecţiunile cardio-vasculare în ţările cu un anumit grad de civilizaţie, aceea căreia i se datoresc cele mai multe victime, este ateroscleroza. Numai localizările ei

Scanned with OKEN Scanner

coronariene sînt responsabile, conform datelor furnizate de O.M.S., de pierderea aproximativ a atîtor vieţi cîte curmă tumorile maligne, în timp ce decesele prin tuberculoză sînt de opt ori mai puţine ca număr (R. Froment).

Faptul că ateroscleroza este un flagel, etichetat nr. 1 în unele ţări, este demonstrat de o statistică prospectivă întocmită de O M.S. pe sute de mii de indivizi din mai multe ţări, în scopul de a prevedea numărul deceselor datorite aterosclerozei în cursul unui an. Din 1 000 de persoane în viaţă la 1 ianuarie, 14 mor de ateroscleroză pînă la 31 decembrie în acelaşi an, în timp ce de tumori maligne sucombă 16. În S.U.A. mor de ateroscleroză, într-un an, 20 de indivizi, iar în Anglia şi Germania, 15 la 1 000 de locuitori (A. Perrin).

Se afirmă că bolile cardio-vasculare au luat locul ameninţător al epidemiilor (unii vorbesc chiar de pesta din evul mediu). De asemenea se constată că, în mod din ce în ce mai vădit, ele interesează straturi sociale pe care, pînă nu de mult, le cruţa.

Dar aceste constatări sînt ele valabile pentru ţara noastră ?

În oraşul Cluj, o cercetare a actelor de deces arată că, la 100 000 de locuitori, numărul morţilor prin boli cardio-vasculare a crescut de la 234, în 1929, la 330, în 1957. În acest interval de timp, decesele prin boli respiratorii au scăzut (Moga şi colab.). Aceeaşi creştere a incidenţei bolilor cardio-vasculare o arată studiul materialului prosecturii din Cluj : între 1935 şi 1939, s-au diagnosticat afecţiuni cardio-vasculare în

Scanned with OKEN Scanner

5,8%, iar între anii 1955 și 1959, în 14,6% din totalul autopsiilor.

Referindu-ne doar la localizarea coronariană a aterosclerozei, considerată ca un indice de frecvență a acestei boli, constatăm că ea reprezintă un procent remarcabil din totalul cardiovasculopatiilor. Astfel, C. C. Iliescu și colab. arată că, la „A.S.C.A.R." coronaropatia aterosclerotică se întîlnește în 40% din totalul consultațiilor acordate.

Aceste date cifrice sînt în măsură să arate necesitatea și importanța cunoașterii profilaxiei și tratamentului aterosclerozei.

Cu puțini ani înainte, o asemenea afirmație ar fi fost, în cel mai bun caz, luată în considerație cu scepticism sau interpretată ca un deziderat pur formal. Azi, putem afirma că era terapiei științifice, eficiente, a aterosclerozei a început, *chiar dacă drumul parcurs este disproporționat de mic față de cel ce urmează să fie străbătut în viitor.*

Istoria medicinei ne învață că geniul unor popoare sau al unor indivizi a făcut posibilă descoperirea, pe cale empirică, a unor metode eficiente de profilaxie sau de terapie. Astfel este vaccinarea antivariolică (înaintea lui E. Jenner), respectiv descoperirea proprietăților digitalei de către Withering. În tratamentul aterosclerozei însă, nu s-a făcut nici un pas fără cunoașterea histogenezei, a factorilor cauzali și — în măsură mai mică — a patogenezei acestei boli. De asemenea, progresele terapeutice viitoare se prevăd a fi strict dependente de aprofundarea acestor probleme. Acestea sînt motivele pentru care cre-

Scanned with OKEN Scanner

dem absolut necesară expunerea unor elemente de anatomie patologică, de etiologie şi patogeneză a aterosclerozei, fără de care tratamentul acestei boli nu poate fi înţeles. De asemenea, vom arăta stadiile evolutive clinice ale aterosclerozei, a căror cunoaştere este necesară individualizării tratamentului. Noţiunile de clinică şi de biochimie vor fi mărginite doar la acelea care sînt necesare diagnosticului acestor stadii.

Avînd în vedere că scopul acestei cărţi este acela de a constitui un îndreptar terapeutic pentru medicii practicieni, stilul nu este polemic, căci am crezut necesar să redăm doar faptele care par bine argumentate şi care constituie baza de plecare pentru terapia aterosclerozei şi să reducem, pe cît posibil, comentariile de ordin interpretativ privind diverse teorii sau ipoteze patogenetice. „Ceea ce este esenţial sînt faptele ; interpretările permit oamenilor de ştiinţă să trăiască" (A. Cournand).

Firul călăuzitor al expunerii va fi acela al experienţei Clinicii medicale I din Cluj, concretizată în monografia „Ateroscleroza", de la care vom face unele împrumuturi şi la redactarea căreia a colaborat colectivul acestei clinici, pe vremea cînd era condusă de acad. prof. dr. A. Moga.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul I

Terminologie. Istoric

Îngroşările pereţilor arteriali sînt cunoscute de mult şi au fost observate de Morgagni, Cruveilher şi alţii. Lobstein le-a cuprins sub termenul de arterioscleroză (*scleros* = îngroşare), prin care se înţelege un grup de afecţiuni neinflamatoare, cu caracter degenerativ, distincte unele de altele din punct de vedere anatomic şi etiopatogenetic. Sînt autori care înglobează şi stadiul final al evoluţiei unor arterite (reumatice, sifilitice, trombangeite obliterante) sub termenul de arterioscleroză.

Din acest grup de leziuni, în 1904, Marchand izolează bazat pe prezenţa unor îngroşări ale pereţilor arteriali, conţinînd lipide, *„ateroscleroza"*. Cuvîntul „ateroscleroză" se datoreşte aspectului de terci *(athere)* care apare la secţionarea unei asemenea leziuni, în urma dezagregării autolitice a ţesutului lezat cu formare de material pultaceu, şi îngroşării vasului *(scleros)*, cu diminuarea lumenului său. Procesul interesează arterele elastice şi elastico-musculare.

Cercetări ulterioare au contribuit la delimitarea netă a acestui tip de leziuni față de celelalte cuprinse sub termenul generic de „arterioscleroză", astfel încît azi expresia „ateroscleroză" este unanim acceptată pentru a desemna o anumită arteriopatie cronică, singura de care ne ocupăm aci.

Ateroscleroza este nu numai cea mai răspîndită, dar și cea mai importantă dintre toate arteriopatiile cronice degenerative, deoarece, după cum s-a amintit, în țările cu un standard de viață ridicat ea reprezintă cea mai frecventă afecțiune cardio-vasculară.

Alte arteriopatii cuprinse sub termenul de „ateroscleroză" sînt :

— hialinoza, care interesează peretele arteriolelor ;

— elastoza, întîlnită în hipertensiunea arterială benignă și constînd în leziuni ale lamei elastice interne ;

— hiperplazia intimei, putînd interesa și media, și arteriolita necrozantă, observate în hipertensiunea arterială malignă.

În aceste ultime trei tipuri de leziuni sînt interesate arteriolele, cu repercusiunile viscerale cunoscute, de unde denumirea comună de „arteriloscleroză".

În sfîrșit, arterioscleroza cuprinde și scleroza Mönckeberg, datorată calcifierii mediei arterelor musculare de calibru mijlociu care, la palpare, creează impresia de „țeavă de pipă" sau „trahee de gîscă", după cum calciul se depune difuz

Scanned with OKEN Scanner

sau sub formă de inele, cu spații normale între ele. Se localizează mai ales la nivelul membrelor inferioare. Neasociată cu ateroscleroza, nu dă tulburări clinice, deoarece nu strîmtează lumenul arterial.

Ateroscleroza este semnalată din cele mai vechi timpuri. Unii au constatat-o pe mumiile egiptene și peruviene. Hipocrate și alți autori din antichitate descriu tablouri clinice care azi pot fi interpretate ca datorite aterosclerozei (infarct miocardic, angină pectorală de efort).

Pe la sfîrșitul evului mediu, o dată cu interesul stîrnit de cercetările de anatomie umană, leziunile aterosclerotice, sub diverse denumiri, încep să devină obiectul de studiu al oamenilor de știință.

În a doua jumătate a secolului al XIX-lea și începutul celui de-al XX-lea, studiile anatomopatologice permit izolarea unor entități bine definite din cadrul larg al arteriosclerozei Lobstein și conturarea exactă a tabloului histologic al aterosclerozei.

Este meritul lui Vogel de a fi semnalat, primul, existența colesterolului în leziunile ateroscleroase.

Lui Chauffard i se datorește importanta descoperire a hipercolesterolemiei ateroscleroșilor, unul din principalele criterii de diagnostic biochimic precoce al aterosclerozei și bază pentru o parte însemnată a terapiei acestei boli.

În sfîrșit, un pas a cărui importanță nu poate fi îndeajuns subliniată, este realizarea de către

Scanned with OKEN Scanner

N. V. Anicikov și S. S. Halatov a unui model de ateroscleroză experimentală care a constituit unul din cele mai importante puncte de plecare a cercetărilor medicale de pretutindeni, în domeniul etiologiei, patogenezei și terapiei aterosclerozei.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al II-lea

Anatomie patologică

Aspect macroscopic

Deosebit de importantă pentru istoria naturală a aterosclerozei şi pentru tratamentul acestei afecţiuni este cunoaşterea stadiului iniţial (leziunea primară) al acesteia. La început, se constată mici pete sau benzi gălbui în intima vaselor. Natura lor lipidică o arată colorarea galben-roşiatică cu Sudan III. Este stadiul pe care N. N. Anicikov l-a denumit „lipoidoză".

Două fapte sînt de reţinut în legătură cu acest aspect histologic :

a) Grăsimile din endoteliul arterial pot dispărea ; leziunea este deci reversibilă, dar resorbţia lipidelor se face mai lent decît infiltrarea lor parietală .

b) Asemenea infiltraţii se observă uneori la copii în vîrstă de 6 luni, iar unii le constată în 50—90% din autopsiile indivizilor sub 20 de ani.

Scanned with OKEN Scanner

După cum s-a spus, aceste infiltraţii se pot resorbi, încît se pune întrebarea — la care încă nu s-a dat un răspuns precis — dacă ele, în primele decenii ale vieţii, reprezintă un proces fiziologic sau patologic. În această perioadă a vieţii, creşterea şi dezvoltarea organismului, cu metabolismul pe care îl implică, sînt elemente care pot duce la dispariţia acestor depozite grase parietale.

După o anumită vîrstă însă, o dată cu intervenţia unei serii de factori cauzali aterosclerogeni exogeni (profesiunea, alimentaţia etc.) şi endogeni (glande endocrine, tulburări metabolice, leziuni arteriale) care, de obicei, lipsesc în primele decenii ale vieţii, aceste infiltraţii parietale lipidice pot deveni punctul de plecare a constituirii plăcii ateromatoase.

Din aceste două constatări rezultă importanţa deosebită a depistării stadiilor incipiente ale aterosclerozei, cînd infiltrările lipidice ale pereţilor arteriali sînt reversibile, astfel încît evoluţia lor spre plăci ateroscleroase poate fi oprită sau întîrziată fie spontan, fie în urma diverselor tratamente de care dispunem în prezent.

Întîrzierea, eventual oprirea evoluţiei lipoidozei arteriale spre ateroscleroză, se explică prin faptul că infiltrarea grăsoasă a endoteliului arterelor precedă reacţia conjunctivă a vasului, aceasta din urmă constituind un proces ireversibil.

Mai tîrziu, o dată placa ateroscleroasă constituită, rezultatele terapeutice sînt mai modeste, putîndu-se obţine cel mult resorbţia lipidelor din leziune, fenomen care survine uneori şi spontan,

Scanned with OKEN Scanner

În locurile infiltrate cu lipide, se produc îngroşări secundare în focar ale ţesutului conjunctiv, întocmai ca o reacţie faţă de un corp străin, constituindu-se astfel plăcile ateroscleroase.

La tineri, domină procesul infiltrativ grăsos faţă de reacţia conjunctivă ; la vîrstnici, situaţia este inversă. W. A. Boyd vorbeşte de „ateromatoza oamenilor tineri" în primul caz, cu tulburări de irigaţie minime sau absente, şi de „ateroscleroza oamenilor vîrstnici", în al doilea caz, cînd leziunile predomină în lumenul arterial, determinînd tulburări de irigaţie la nivelul diverselor viscere sau/şi ţesuturi. Aceste observaţii arată încă o dată importanţa diagnosticului precoce al aterosclerozei şi a instituirii la timp a tratamentului.

În interiorul plăcii ateroscleroase, datorită dezagregării leziunilor în urma unui proces autolitic fermentativ, se produce o substanţă asemănătoare terciului *(athere)* ; acestei formaţii i se rezervă denumirea de „aterom".

Revărsarea acestui material în circulaţie constituie una dintre complicaţiile posibile ale aterosclerozei, prin emboliile pe care le poate determina în diverse regiuni. Placa ateroscleroasă se transformă astfel în „ulcer ateroscleros".

O altă complicaţie a aterosclerozei este reprezentată de embolurile care se detaşează din trombi, a căror formare o favorizează placa aterosclerotică. Trombul în sine constituie o complicaţie care, obstruînd complet lumenul arterial, duce fie la infarcte (inimă, intestine, creier etc.), fie la tulburări de irigaţie a membrelor, mai ales inferioare.

Scanned with OKEN Scanner

Vasele de neoformație care pornesc din straturile profunde ale vasului și invadează placa aterosclerotică se pot rupe, producînd hematoame intramurale, o altă cauză de stenoză sau obstrucție arterială, cu necroză consecutivă. Unii autori consideră că acest mecanism intervine, nu rareori, în producerea infarctului miocardic.

În sfîrșit, ateroscleroza poate fi cauză de anevrism sau de disecție a aortei. Anevrismul aortic sub trunchiul celiac este întotdeauna de origine aterosclerosă.

Aspect microscopic

Infiltrația lipidică a intimei arteriale determină proliferarea fibrelor argentofile, elastice și colagene ale endoteliului. Țesutul conjunctiv care rezultă din această reacție a fibrelor din endoteliu acoperă focarul de lipide, separîndu-l de curentul sanguin. Acest țesut conjunctiv devine cu timpul sediul unor noi infiltrări grăsoase, care, determinînd la rîndul lor o nouă reacție a acelorași elemente fibroase, se acoperă de un alt strat de țesut conjunctiv. Procesul repetîndu-se de mai multe ori, rezultă un aspect stratificat al leziunilor, care reprezintă „vîrsta" în puseuri a aterosclerozei, întocmai după cum inelele arborilor arată vîrsta lor în ani.

Acest aspect histopatologic este iarăși plin de consecințe practice. El arată că ateroscleroza

Scanned with OKEN Scanner

evoluează, din punct de vedere anatomopatologic, în puseuri, cărora le corespunde evoluţia clinică şi biochimică ondulantă a acestei boli, după cum se va arăta în capitolul al VI-lea. Între puseurile evolutive asistăm, pe plan anatomic, la involuţia leziunilor interesînd doar infiltraţia lipidică (nu şi ţesutul fibros), pe plan clinic, la remisiunea (sau atenuarea) simptomatologiei subiective şi obiective, iar pe plan biologic, la dispariţia sau diminuarea dislipidemiei. Perioadele de remisiune constituie o dovadă clinică, biochimică şi anatomică a posibilităţii ameliorării — spontană sau în urma tratamentului — a aterosclerozei.

În anumite împrejurări, aceste remisiuni îngreuiază diagnosticul aterosclerozei datorită estompării simptomatologiei clinice şi modificărilor biochimice. În afară de aceste consecinţe de ordin practic ale evoluţiei ondulante, mai există şi altele, în parte de ordin doctrinar : revenirea periodică la valori normale a grăsimilor din sînge şi a raporturilor dintre ele este una din cauzele pentru care unii cercetători contestă valoarea dislipidemiei în geneza şi diagnosticul acestei boli.

Elementul dominant histochimic este constituit de modificarea cantităţii şi a raportului diverselor grăsimi din pereţii arteriali. În leziune predomină colesterolul şi esterii colesterolului (într-un grad ce nu poate fi explicat printr-un proces de degenerescenţă grăsoasă), dar se pun în evidenţă şi alte lipide, cum sînt fosfolipidele, trigliceridele, precum şi acizii graşi liberi. Pe mă-

Scanned with OKEN Scanner

sură ce ateromul evoluează, unele lipide din leziune diminuă, ceea ce duce la predominanța colesterolului esterificat și la precipitarea lui în leziune.

Ateroscleroza se combină deseori cu celelalte leziuni arteriale degenerative amintite la capitolul precedent. Asocierea cu procesele inflamatoare a fost studiată de Klinge, de A. Moga, Șt. Hărăguș, R. Vlaicu, T. Doboși, A. Opincaru și alții.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al III-lea

Etiologie

Ateroscleroza este o afecţiune cu etiologie plurifactorială. În geneza ei intervin o serie de factori cum sînt alimentaţia, ocupaţia, dereglările neuroendocrine etc. Dacă nu se ia în considerare acest fapt, medicul, după predilecţia pe care o are pentru un gen de cercetări ori altul (epidemiologie, medicină experimentală, fiziopatologie etc.) sau pentru unii autori faţă de alţii, va elimina, în mod arbitrar, din geneza aterosclerozei anumiţi factori cauzali.

Aceştia se intrică, se influenţează reciproc, potenţîndu-şi sau anulîndu-şi, uneori, complet, efectul. Aşa se explică de ce în părerile unor practicieni şi articolele unor cercetători se întîlnesc opinii exclusiviste, deseori contradictorii. Un exemplu care ilustrează această afirmaţie este raportul alimentaţie bogată în grăsimi — lipide sanguine — ateroscleroză. În timp ce unii îl consideră ca o relaţie liniară, alţii îl neagă. Realitatea este că factorii de mai sus sînt influenţaţi, în plus sau minus, de o serie întreagă de

Scanned with OKEN Scanner

alte cauze care intervin în geneza aterosclerozei (sedentarism, *stress*-uri, factori ereditari etc.), putînd duce, în urma unei aprecieri superficiale, la absolutizarea sau negarea acestui raport — două atitudini egal de greşite. Şi cum acest mod eronat de interpretare se poate aplica şi se aplică şi altor factori cauzali, consecinţa practică negativă este restrîngerea sferei terapeutice sau chiar nihilismul terapeutic în ateroscleroză.

În cele ce urmează, vom analiza diversii factori cauzali ai aterosclerozei. Este necesar să se precizeze că aceştia se referă la „ateroscleroza esenţială" (sau „ateroscleroza-boală"). Nu se va vorbi deci de „ateroscleroza secundară" (din mixedem, diverse nefropatii cronice, xantomatoza, sifilis, hipertensiunea pulmonară cu leziuni ateroscleroase în vasele circulaţiei mici etc.), decît în măsura în care ea contribuie la înţelegerea genezei aterosclerozei esenţiale.

Alimentaţia

Grăsimi

Prezenţa colesterolului, a esterilor săi, a fosfolipidelor şi a grăsimilor neutre în leziunile ateroscleroase, evidenţiată de constatările anatomopatologice, reproducerea experimentală a bolii la animale nutrite cu colesterol şi, în sfîrşit, descoperirea, la unii aterosclerosi, a dereglărilor metabolismului lipidic prin cercetări biochimice, cît şi observaţiile clinice constituie bazele cercetă-

Scanned with OKEN Scanner

rilor extrem de numeroase, efectuate pe diverse planuri, care au dus la dovedirea rolului deosebit de important al alimentației bogate în grăsimi animale în geneza aterosclerozei umane și au deschis primele perspective ale terapiei științifice a acestei boli.

Argumentele care dovedesc intervenția excesului de grăsimi alimentare în geneza aterosclerozei umane sînt de ordin experimental, clinic și epidemiologic.

Argumente experimentale. Primii care au realizat ateroscleroza experimentală prin hrănirea cobaiului cu colesterol au fost Anicikov N. N. și Halatov S. S., în 1913.

În experiența de tip Anicikov, înaintea apariției leziunilor aterosclerotice, se constată dereglarea metabolismului lipidic, tradusă prin hipercolesterolemie, creșterea β-lipoproteinemiei și a lipemiei totale, adică printr-o dislipidemie asemănătoare celei întîlnite în ateroscleroza la om. Prin dislipidemie se înțelege nu numai creșterea în sînge a colesterolului și a celorlalte lipide peste valorile normale, ci și modificarea raportului dintre ele (de exemplu a raportului colesterol/fosfolipide), ducînd la instabilitatea lor, fără ca, în mod necesar, vreuna din componentele lipidelor să fie crescute în ser peste limitele normale.

O serie de date arată că, în condiții de dislipidemie, lipidele trec direct din sînge în intima arterei. Astfel, se știe că, cel puțin într-un anumit stadiu evolutiv, concentrația diverselor lipide în leziuni este aceeași ca în plasmă. S-a arătat că un proces de degenerescență grăsoasă a pere-

Scanned with OKEN Scanner

telui arterial nu poate explica marea cantitate a lipidelor din leziuni. Culturile de aortă se infiltrează cu grăsimi, dacă mediul conține lipide. Incluzînd fragmente de aortă în camera anterioară a ochiului unui iepure hrănit cu colesterol, se observă infiltrația lor cu această substanță, care dispare din aceste fragmente, dacă ele se transpun unui iepure alimentat normal.

Aceste date de histogeneză experimentală sînt similare celor constatate în patologia umană, fapt reafirmat recent, printre alții, de C. K. Friedberg, în 1966. Potrivit părerii acestui autor și a altora, lipidele instabile în exces filtrează, sub formă de β-lipoproteine, din ser în peretele arterial, unde lipidele se desprind de proteine. Acestea din urmă se elimină, iar lipidele depuse în intimă acționează ca substanțe străine, provocînd reacția intimei arteriale care duce la constituirea plăcii ateroscleroase.

Acest mod de a privi geneza aterosclerozei experimentale și umane, susținut și expus de noi pe larg în monografia „Ateroscleroza", din 1963, a fost confirmat de o serie de lucrări din ultimii ani.

Astfel, L. A. Carlson, în 1966, referindu-se la raportul dintre metabolismul grăsimilor și ateroscleroza umană, afirmă că „intima vaselor sanguine captează direct acizii grași liberi". A. Perrin și R. Loire (1966), în legătură cu apariția grăsimilor în unele leziuni arteriale, consideră că „această supraîncărcare lipidică este martorul histologic al transformării unei leziuni banale și extrem de difuze într-o leziune cu înalt poten-

Scanned with OKEN Scanner

țial evolutiv patologic". Prin leziune „banală și extrem de difuză" se înțelege stadiul I al unor leziuni arteriale umane „extrem de frecvente", „aproape constante la vîrsta adultă, cu localizare electivă pe aorta toracică și pe arterele coronare", „încă nepatologice", latente din punct de vedere clinic, ce pot fi observate și „la adultul tînăr, uneori la adolescent și chiar la copil". Autorii de mai sus amintesc unele cercetări de microscopie electronică, care arată că incluziile grăsoase apar chiar în primele stadii ale aterosclerozei umane. Ei citează de asemenea lucrările de microscopie electronică ale lui Miasnikov, apoi ale lui Lenègre, Beaumont și Grosgogeat, care, la 24 de ore după administrarea dietei aterosclerogene, evidențiază apariția grăsimilor la polul endovascular al celulelor endoteliale și trecerea lor în spațiul subendotelial, unde provoacă reacțiile proliferative celulare și fibrilare.

S-au adus numeroase obiecțiuni modelului experimental creat de Anicikov, dar, aproape fără exceptie, s-a răspuns tuturor prin fapte concrete. S-a afirmat că localizarea lipidelor în intima arterei umane se face în profunzime și că aspectul histologic al aterosclerozei experimentale diferă mult de al celei umane. Lucrări experimentale au arătat că aceeași localizare a lipidelor și un aspect histologic mult asemănător leziunilor umane se pot obține și la animale, în anumite împrejurări. În acest sens menționăm cercetările lui Meyer, Friedmann și S. O. Byers și ale lui A. Perrin și R. Loire (1966). Acești ultimi doi cercetători au obținut la iepure, prin alimentație hiperlipidică prelungită timp de 6 luni, leziuni

Scanned with OKEN Scanner

foarte asemănătoare cu ateroscleroza umană dintr-un anumit stadiu. Aceleași leziuni, asemănătoare celor din patologia umană, le-au obținut și la cîine — animal refractar aterosclerozei dietetice în condiții obișnuite, dar care s-a realizat în condiții de hipotiroidism create prin antitiroidiene de sinteză și dietă aterosclerogenă prelungită (10—12 luni, în cazul acestor autori). S-a spus că dieta aterosclerogenă experimentală conține o cantitate de colesterol care, raportată la greutatea omului, ar corespunde cifrei „caricaturale" de 25—30 g colesterol ingerat pe zi și că valorile hipercolesterolemiei la animalele de experiență nu se întîlnesc la om. Se știe însă că se pot obține leziuni la animale cu cantități mai mici de colesterol și cu colesterolemie mai redusă decît cele din experiențele obișnuite, cu condiția să se prelungească timpul de experiență. Se poate afirma că asemănările dintre ateroscleroza experimentală și cea umană sînt principiale și mai numeroase decît deosebirile dintre ele. Acestea din urmă sînt secundare și explicabile prin modul diferit de reacție a diverselor ființe la diferite noxe. Nu este rațional să se ceară medicinei experimentale să determine, prin aceleași noxe, boli întru totul identice la specii diferite, din moment ce acest lucru nu se întîmplă nici în condițiile patologice realizate de natură.

În concluzie, medicina experimentală a adus argumente substanțiale în favoarea rolului alimentației bogate în grăsimi în geneza aterosclerozei.

Argumente clinice. Observația clinică își propune să arate relația care există între ingestia

Scanned with OKEN Scanner

de colesterol și grăsimi, hipercolesterolemie, hiperbetalipoproteinemie și ateroscleroză. Se știe că alimentele bogate în colesterol cresc nivelul lipidelor serice. Adăugarea gălbenușurilor de ou (aliment cu conținut bogat în colesterol) duce la hipercolesterolemie ; suprimarea acestora din dietă, fără nici o altă modificare a ei, face să scadă colesterolemia. După unii, acest efect este mult mai evident atunci cînd, o dată cu colesterolul alimentar, scade și ingestia grăsimilor.

Se pare, într-adevăr că modalitatea cea mai indicată pentru normalizarea colesterolemiei este reducerea grăsimilor. Dintre acestea, un interes deosebit îl au grăsimile animale, cu conținut de acizi grași saturați, a căror înlocuire cu grăsimi vegetale, formate din acizi grași nesaturați, duce la scăderea colesterolului și a trigliceridelor din sînge, chiar dacă, la începutul instituirii dietei, acestea din urmă cresc pentru cîtva timp, fapt deosebit de important în terapeutică.

Menționăm că scăderea în greutatea corporală prin simpla reducere a valorii calorice a regimului alimentar are aceleași efecte asupra colesterolemiei, ca și reducerea grăsimilor alimentare; creșterea în greutate prin regim hipercaloric duce la hipercolesterolemie, observație asupra căreia nu se poate insista îndeajuns în tratamentul aterosclerozei.

Din datele de mai sus reiese deci dependența nivelului lipidelor serice de conținutul alimentației în colesterol și grăsimi.

Dar ce ne poate spune clinica cu privire la relația dintre hipercolesterolemie și hiperlipe-

Scanned with OKEN Scanner

mie, pe de o parte, și apariția aterosclerozei, pe de altă parte ?

Este cunoscută frecvența cu care se întîlnește dislipidemia la ateroscleroși. (În capitolul al VI-lea se arată împrejurările în care unele cazuri de ateroscleroză pot evolua, cel puțin un anumit timp, cu valori normale ale lipidelor serice.) Toți autorii sînt de asemenea de acord cu posibilitatea influențării în bine a manifestărilor clinice ale aterosclerozei și a complicațiilor sale prin revenirea la valori normale a lipidelor sanguine, în urma tratamentului dietetic sau/și medicamentos.

Cercetări făcute pe 1913 bărbați au arătat raportul direct dintre valorile colesterolemiei și ateroscleroza coronariană : la indivizii cu colesterolemie peste 275 mg%, ateroscleroza coronariană este de 6 ori mai frecventă decît la cei cu o colesterolemie sub 200 mg%. În același sens pledează cercetările de la Framinham. Studii făcute pe aproape 2 000 de persoane arată valoarea deosebită a dozării colesterolemiei în aprecierea riscului coronaropatiei ateroscleroase. La un lot de bolnavi care au prezentat infarct miocardic, frecvența recidivelor este de 2,6% la cei care au urmat un regim sărac în grăsimi, în timp ce la cei care s-au alimentat fără restricția grăsimilor frecvența recidivelor a fost de 10%.

Este binecunoscută experiența celor două războaie, în cursul și imediat la sfîrșitul cărora s-a constatat o evidentă scădere a accidentelor coronariene, ba chiar și o regresiune anatomică parțială a leziunilor ateroscleroase. Avînd însă în vedere faptul că în cursul acestor războaie au

Scanned with OKEN Scanner

survenit restricţii alimentare complexe, credem că argumentele pe care aceste date le aduc în favoarea rolului exclusiv al alimentaţiei bogate în grăsimi în geneza aterosclerozei sînt discutabile.

Din cele expuse, reiese că *observaţia clinică este în măsură să dovedească relaţia care există între dieta bogată în grăsimi şi colesterol, dislipidemie şi ateroscleroză.*

Dar în etiologia şi patogenia aterosclerozei la om intervin, după cum s-a spus şi după cum se va arăta, o serie de factori care modifică, în mod radical, condiţiile apariţiei acestei boli. Printre alţi factori, cel care face ca ateroscleroza experimentală să difere mult de cea umană este timpul lung necesar dezvoltării acesteia din urmă. Din aceste motive, observaţia clinică şi anatomopatologică nu poate demonstra decît greu succesiunea faptelor la acelaşi individ — de la simpla infiltraţie lipidică ce are loc uneori în primele decenii ale vieţii, pînă la constituirea plăcii ateroscleroase.

Aceasta este cauza pentru care, în scopul elucidării unor factori etiologici ai aterosclerozei, printre care se enumeră şi alimentaţia, s-a recurs la metoda cercetării epidemiologice a bolilor netransmisibile.

Argumente epidemiologice. Prima cercetare epidemiologică a aterosclerozei, în ţara noastră, a fost făcută de un colectiv condus de A. Moga, folosindu-se metoda depistării active prin ancheta epidemiologică. S-a luat drept „indice de frecvenţă" a aterosclerozei „miocardopatia coronariană", deoarece, pe de o parte, arterele coro-

Scanned with OKEN Scanner

nariene reprezintă cea mai frecventă localizare a aterosclerozei, iar pe de altă parte, coronaropatiile au, în marea majoritate a cazurilor, un substrat ateroscleros. V. V. Papilian, A. Moga şi R. Vlaicu, studiind statistic 16 736 de autopsii, au găsit localizarea coronariană a acestei boli în 88% din cazuri. Date similare au fost obţinute şi de alţi autori. Astfel, din 1 889 de cazuri autopsiate în curs de un an la un spital din New York, localizarea coronariană a aterosclerozei s-a observat în 96,7%. Cît priveşte substratul anatomic al coronaropatiilor, în aproximativ 90% din cazuri este reprezentat de ateroscleroză. Efectuarea examinărilor pe un număr mare de indivizi reduce la un procent neînsemnat erorile legate de o anumită metodă de examinare. Bineînţeles, este necesar ca metoda de cercetare respectivă să aibă o valoare bine stabilită în diagnosticul bolii date. Din acest motiv şi din cauza condiţiilor de teren, în cercetarea epidemiologică amintită s-au făcut tuturor subiecţilor numai examenul clinic şi dozarea colesterolemiei. Cu privire la valoarea examenului clinic, trebuie menţionat că un colectiv al clinicii noastre (D. Rădulescu, I. Zagreanu, R. Vlaicu), făcînd examenul radiologic la peste 10 000 de indivizi, a ajuns la concluzia că importanţa acestei ultime metode în cercetarea epidemiologică a aterosclerozei nu este superioară celei clinice. Nici examenului electrocardiografic, cu excepţia înregistrărilor după efort, nu-i revine un rol mai mare decît celui clinic în anchetele în masă privind diagnosticul aterosclerozei, după cum a constatat

Scanned with OKEN Scanner

colectivul de mai sus prin 1 200 de electrocardiograme. La aceleaşi concluzii s-a ajuns în legătură cu dozarea colesterolemiei, căreia, pe plan biochimic, îi revine un rol asemănător examenului clinic în studiul epidemiologic al aterosclerozei.

Se ştie însă că limitele oscilaţiilor colesterolemiei normale nu sînt aceleaşi în diferite părţi ale globului, ele diferind după condiţiile de mediu şi modul de viaţă. Astfel, în timp ce în unele state valori în jurul cifrei de 250 mg% sînt considerate normale, în altele ele sînt interpretate ca fiind patologice. A fost deci necesar să se stabilească, pe un număr mare de cazuri, valorile normale ale colesterolului seric în mediul nostru. În tabelul I se remarcă valorile colesterolemiei înregistrate în mai multe localităţi din Regiunea Cluj.

Din datele obţinute, cel puţin pentru Regiunea Cluj, limitele normale ale colesterolului sanguin sînt cuprinse între 130 şi 185 mg% (asemănătoare celor observate în Italia).

Este necesar să precizăm că ceea ce ne interesează din ancheta epidemiologică în lucrarea de faţă este depistarea unor factori cauzali, mai ales din mediul extern. În acest scop, este necesar să se studieze colectivităţi care trăiesc în aceleaşi condiţii, diferind între ele doar printr-un singur factor, de exemplu cel alimentar. În aceste condiţii, diferenţa dintre morbiditatea colectivităţilor studiate poate fi atribuită factorului care nu le este comun, adică, în exemplul ales, alimentaţiei. O altă cale de cercetare constă în

Scanned with OKEN Scanner

urmărirea dinamică, timp de ani, a morbidității unei colectivități.

Se cere datelor obținute să lămurească raportul dintre : a) alimentația bogată în grăsimi și hipercolesterolemie, pe de o parte, dintre b) hiper-

Tabelul 1

Relațiile dintre alimentație (aport caloric și grăsimi animale) și nivelul colesterolului seric

Colectivitatea	Numărul de examinări	Total caloric	Grăsimi animale(%)	Media colesterolemiei (mg%)
Vlaha	130	4 137	38	185
Sîntana	171	3 833	34,6	194
Finisel	130	3 023	25	161,7
Mărisel	149	2 700	21,6	137
Măguri	131	2 577	20	137
Corna	151	3 047	28,7	187,4
Avram Iancu	114	2 902	23,2	145,3
Fodora	170	3 030	20,5	151,3
Dobrocina	86	3 500	24,2	138,1
Funcționari	51	3 500	25	184,3
Tineri în efort fizic	200	3 150	18	134
Tineri în repaus	50	3 150	18	139
Muncitori manuali	50	3 500	27	144,8

colesterolemie și aterosclerază, pe de altă parte.

a) Este necesar să se precizeze că la indivizi sănătoși, mai ales în experimentul acut, încărcarea cu colesterol nu modifică sau modifică nesemnificativ nivelul colesterolemiei.

Scanned with OKEN Scanner

În cercetările epidemiologice pe colectivităţi, în cadrul cărora sînt indivizi sănătoşi şi indivizi cu tulburări ale reglării diverselor metabolisme şi la care un anumit fel de alimentaţie persistă *timp de mai mulţi ani,* situaţia se schimbă. Astfel, Hărăguş şi colab. au determinat valoarea lipidelor plasmatice la 50 de muncitori (în vîrstă de 18—60 de ani, dintre care 42 sub 40 de ani) dintr-o întreprindere de produse lactate. Cantitatea maximă de calorii a fost de 4 952, din care 68,4% erau furnizate de grăsimi, iar cea minimă a fost de 2 900 cal., din care 55% proveneau din grăsimi. Excesul de lipide alimentare se datora grăsimilor lactate (40—50%). La un lot omogen de martori, grăsimile din alimentaţie, din care cele lactate erau reduse la proporţii neînsemnate, reprezentau 20—30% din totalul caloriilor zilnice. Redăm în cele ce urmează constatările autorilor. Valorile medii ale colesterolemiei nu diferă semnificativ la cele două loturi: 154,7 mg%, la muncitori; 144,8 mg%, la martori. Efortul fizic efectuat de muncitorii studiaţi, vîrsta relativ tînără a majorităţii lor şi caracterul labil al colesterolemiei în toate etapele aterosclerozei, dar mai ales în prima (A. Moga, Şt. Hărăguş şi colab.), ar explica, în parte, aceste rezultate care par a fi în discordanţă cu acelea ale altor cercetări asemănătoare. Lipemia totală prezintă însă modificări importante: la 30 de muncitori lipemia oscila între 886 şi 1 578 mg%, în timp ce numai 11 din lotul-martor aveau o hiperlipemie cuprinsă între 860 şi 1 112 mg%. Valorile medii, în mg%, ale lipemiei totale sînt figurate în tabelul II.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II

Valorile medii, în mg% ale lipemiei totale

	Normale + patologice	Normale	Patologice
Muncitori	892,7	699,8	1 085,3
Martori	821,8	687,6	956
Diferenţe între muncitori şi martori	70,9	12,2	129,3

Cît priveşte β-lipoproteinemia s-au înregistrat 17 valori crescute la muncitori, faţă de numai 3 la martori. Valorile medii, în mg%, ale beta-lipoproteinemiei sînt expuse în tabelul III.

Tabelul III

Valorile medii, în mg% ale beta-lipoproteinemiei

	Normale + patologice	Normale	Patologice
Muncitori	70,07	64,57	81,31
Martori	66,40	63,60	76,75
Diferenţe între muncitori şi martori	3,65	0,97	4,56

Prin urmare, din aceste cercetări reiese că indivizii alimentaţi cu un exces de lipide saturate prezintă valori crescute ale lipemiei totale şi ale

Scanned with OKEN Scanner

betalipoproteinemiei de circa 3 ori, respectiv de 6 ori mai frecvent decît un lot-martor. Remarcăm faptul că din cei 50 de muncitori studiaţi nici unul nu prezenta tulburări funcţionale sau organice care să poată fi atribuite aterosclerozei. Ei se găsesc în stadiul numit de noi „umoral", preclinic sau clinic latent al aterosclerozei (A. Moga, Şt. Hărăguş şi colab.) (vezi capitolul al VI-lea).

În ţările cu consum scăzut de grăsimi (Italia, Spania), nivelul colesterolemiei este inferior celui din ţările în care caloriile provin, în mare parte, din grăsimi.

Printre imigranţii din Israel se disting, din punctul de vedere care ne interesează aci, trei categorii : imigranţi recenţi din Yemen, cu colesterolemia cea mai scăzută ; imigranţi vechi din aceeaşi ţară, cu colesterolemia mai mare decît a precedenţilor ; imigranţi din ţările occidentale ale Europei, cu colesterolemia cea mai ridicată. Diferenţele sînt atribuite conţinutului mic în grăsimi al alimentaţiei primei categorii, ceva mai mare în cea de-a doua categorie şi, în sfîrşit, conţinutului celui mai bogat în grăsimi alimentare al ultimei categorii de imigranţi.

Cercetări făcute în sînul diverselor ordine călugăreşti şi secte religioase arată aceeaşi dependenţă între conţinutul grăsimilor alimentare şi colesterolemie. B. Moia, studiind această dependenţă în diverse ţări, obţine rezultatele din tabelul IV.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul IV

Dependența între conținutul grăsimilor alimentare și colesterolemie

	Colesterol seric (mg%)	Grăsimi alimentare (%)
Japonia	160	14
Neapole	169	20
Cagliari	193,8	25
Bologna	193,8	30
Argentina	210	33
Malmö	237	38
Minneapolis	250	42

Aceleași fapte le-au observat colectivele Clinicii medicale I (Cluj) condusă de A. Moga, în colaborare cu Catedra de igienă. În tabelul V sînt redate rezultatele cercetărilor acestor colective în cîteva comune ale Regiunii Cluj.

Unii cercetători au înregistrat și scăderi ale betalipoproteinemiei, paralele cu acelea ale colesterolemiei după dieta săracă în grăsimi.

Există însă și studii care nu confirmă concluziile cercetărilor expuse mai sus. Astfel, după cum remarcă și C. K. Friedberg, unele studii făcute la Framingham și în alte localități în S.U.A. nu au evidențiat vreo legătură între ingestia de grăsimi și colesterolemie. Acest autor citează, printre altele, observațiile unor clinicieni elvețieni care au constatat la locuitorii unor sate din Alpi, a căror alimentație conținea un exces de calorii, provenind în mare parte din grăsimi sa-

Scanned with OKEN Scanner

turate, un nivel al colesterolemiei inferior celui al locuitorilor din Basel. Rezultatele unor cercetări care par să infirme dependența dintre conținutul în grăsimi alimentare și colesterolemie se explică, în parte, prin cele expuse în introduce-

Tabelul V

Localitatea	Colesterolul seric (mg%)	Grăsimi alimentare (%)
Sîntana	194	34,6
Vlaha	185	38
Finișel	161,7	25
Fodora	151,5	20,5
Avram Iancu	150	23,2
Măguri	137	21,3
Mărișel	137	20

rea acestui capitol. Într-adevăr, clinicienii elvețieni amintiți atribuie nivelul mai scăzut al colesterolemiei la locuitorii satelor din Alpi față de acela al locuitorilor din Basel activității fizice mai intense a celor dintîi. Cu același conținut în grăsimi alimentare ca locuitorii din Cleveland, indienii Navajo (S.U.A.) au o colesterolemie și o morbiditate prin ateroscleroză scăzută față de primii (Page și colab.). Autorii consideră că aceste deosebiri se datoresc factorului ereditar. Nu trebuie, de asemenea, să se uite că nivelul colesterolemiei depinde nu numai de cantitatea de grăsimi alimentare, ci și de calitatea lor : cele saturate au o acțiune hipercolesterolemiantă, în

Scanned with OKEN Scanner

timp ce cele nesaturate (esențiale) au un efect net hipocolesterolemiant (vezi capitolul al V-lea), fapt exploatat în tratamentul aterosclerozei.

Mai mult decît atît, raportul grăsimi alimentare — colesterolemie este influențat și de restul componentelor alimentare. Astfel, Raavo-Roine și colab. susțin că deosebirile în frecvența morbidității prin ateroscleroză în diferite regiuni ale Finlandei se datoresc nu deosebirilor nesemnificative în ceea ce privește conținutul în grăsimi al alimentației, ci deosebirilor privind conținutul acesteia în iod, acid ascorbic și vitamină E — substanțe despre care se va vorbi la capitolul referitor la tratament.

În concluzie, rezultatele cercetărilor epidemiologice care arată creșterea nivelului colesterolului sanguin în urma excesului de grăsimi alimentare constituie fapte certe. Se poate discuta mecanismul acestei interdependențe, dar nu existența ei.

b) Urmează să arătăm corelațiile dintre colesterolemie și morbiditatea prin ateroscleroză.

A. G. Snaper și K. W. Jones au făcut o anchetă epidemiologică, în 1962, într-un trib nomad cu intensă activitate fizică din ținuturile în care nu a pătruns civilizația (Kenya). 35—40% din calorii proveneau din grăsimi. Nivelul hipercolesterolemiei este identic celui din țările civilizate și industrializate și este însoțit de o frecvență mare a coronaropatiei și a infarctului miocardic. Cercetarea amintită demonstrează nu numai raportul hipercolesterolemie — ateroscleroză, ci, după cum remarcă C. K. Freidberg, și rolul preponderent al excesului de grăsimi alimentare

Scanned with OKEN Scanner

față de factorii civilizație și efort fizic în geneza aterosclerozei.

Cercetări întreprinse de Keys și colab. au arătat că în Japonia coronaropatia este relativ rară, iar colesterolemia scăzută (calorii din grăsimi = = 12%); la japonezii din Hawai colesterolul sanguin este mai crescut, iar coronaropatia mai frecventă (calorii din grăsimi = 32%); la a doua generație de japonezi din Los Angeles (calorii din grăsimi = 40%), colesterolemia și coronaropatia ateroscleroasă se observă cu aceeași frecvență ca la albi. Aceeași relație directă: conținutul în grăsimi al alimentelor — colesterolemie — morbiditate prin ateroscleroză coronariană și infarct miocardic se observă într-o provincie din Capetown. La imigranții din Israel (exemplul citat mai sus), o dată cu creșterea caloriilor de proveniență lipidică, cresc nivelul colesterolemiei și frecvența coronaropatiei. Astfel Keys poate afirma că: „La populațiile la care proporția de calorii din grăsimi este sub 20%, ateroscleroza nu este frecventă și coronaropatia este rară. La o proporție de calorii din grăsimi între 30 și 35%, ateroscleroza devine problema majoră de morbiditate și coronaropatia ateroscleroasă tinde să devină cauza primă a morții la indivizii de peste 40 de ani. La 40% din calorii de proveniență lipidică, coronaropatia ateroscleroasă tinde să devină o adevărată plagă, mai mare decît oricare alta din medicina modernă. Astfel, ingestia excesivă de grăsimi, hipercolesterolemia și o incidență mărită a aterosclerozei coronariene înaintate sînt considerate a fi strîns

Scanned with OKEN Scanner

asociate și fiecare parametru este deseori întrebuințat, în limite largi, ca un indice al celorlalți".

Nu trebuie însă uitat faptul că, în anumite împrejurări (efort fizic, lipsa factorului *stress*-ant etc.), influența conținutului lipidic alimentar poate fi diminuată sau chiar anulată (de exemplu în cazul citat al indienilor Navajo). De asemenea, trebuie recunoscut că, în general, consumul mărit de lipide se însoțește de o alimentație care are și un conținut caloric mărit, împrejurare care, după cum se va vedea, nu este lipsită de importanță în geneza aterosclerozei.

Argumente de seamă în favoarea teoriei metabolice-nutriționale în geneza aterosclerozei oferă asocierea frecventă a acestei boli cu afecțiuni care se însoțesc de tulburări ale metabolismului lipidelor. Astfel, coronaropatia ateroscleroasă la vîrsta mijlocie este atît de frecventă la indivizii cu hipercolesterolemie familială, încît unii o consideră o manifestare a acestei boli metabolice. Ateroscleroza coronariană survine, de asemenea, frecvent, în cazurile de hiperlipemie (hipertrigliceridemie) esențială (mai ales în unele tipuri ale acesteia, cum este, de exemplu, cea indusă prin hidrați de carbon). Ateroscleroza se întîlnește într-un procent remarcabil în mixedem, a cărui asociere cu hipercolesterolemia este cunoscută și cu care s-a ocupat la noi Șt.-M. Milcu și R. Vlaicu. Ateroscleroza experimentală la cîini este posibilă numai dacă se realizează o hipotiroidie. Extractele de tiroidă inhibă ateroscleroza experimentală și scad colesterolemia. O mențiune specială merită, din acest punct de vedere, diabetul

Scanned with OKEN Scanner

zaharat. Se cunoaşte asocierea remarcabilă a aterosclerozei coronariene cu tulburarea metabolismului lipidic la indivizi sub vîrsta de 50 de ani. Diabetul face să dispară diferenţele dintre frecvenţa aterosclerozei şi vîrsta la care ateroscleroza apare la bărbaţi şi femei. Asocierea dintre diabetul zaharat şi ateroscleroză este pregnantă, dacă se caută punerea în evidenţă a diabetului latent, manifestat numai prin tulburări ale metabolismului glucozei, întîlnite într-un procent mare la coronarieni, după cum arată o serie de lucrări din străinătate şi de la noi (A. Moga şi colab.). Pentru detalii privind unele aspecte ale raportului patogenetic dintre diabetul zaharat, dislipidemie şi ateroscleroză, vezi lucrările lui A. Moga şi colab.

Din cele expuse reiese că, indiferent de rolul atribuit colesterolului, care este departe de a fi singurul factor cauzal al aterosclerozei, creşterea nivelului său în ser reprezintă cel puţin un indice preţios al riscului de îmbolnăvire prin această boală. Aceasta, bineînţeles, în anumite condiţii ale mediului extern şi intern (sedentarism, boli ale metabolismului, hipertensiune arterială, disfuncţii endocrine etc.), şi ale modului de viaţă în general *(stress)*, tabagism etc. după cum s-a arătat în parte şi după cum se va mai reveni asupra acestor factori cauzali.

Hidraţi de carbon

Încă din 1919 se ştie că hrănirea cîinilor cu zahăr sau cu glucoză scade mult excreţia acizilor biliari (Foster, Hooper, Whipple). Înlocuirea

Scanned with OKEN Scanner

izocalorică a amidonului cu dextroză are acelaşi efect. Totul se petrece ca şi cum alimentaţia cu zahăr sau glucoză ar inhiba producerea de acizi biliari din colesterol. Portman a arătat că înlocuirea glucozei sau fructozei cu amidon scade colesterolemia. Se pare deci că nivelul hipercolesterolemiei experimentale obţinute prin alimentaţia cu hidraţi de carbon este pendinte de natura acestora.

Un alt fapt de valoare teoretică care merită să fie citat este constatarea lui E. H. Ahrens. Acest autor a arătat că există hiperlipemii (de fapt hipertrigliceridemii) esenţiale (idiopatice) induse prin grăsimi şi altele induse prin hidraţi de carbon. În ultimele, aportul alimentar de glucide creşte, iar cel de grăsimi scade trigliceridemia, fapt care are o „importantă semnificaţie fiziopatologică, deoarece reprezintă, întrucîtva, un model de creştere a trigliceridemiei, cu toate consecinţele sale". Se cunoaşte asocierea frecventă a acestei ultime forme de trigliceridemie esenţială cu diabetul şi ateroscleroza coronariană.

Amintim că intervenţia hidraţilor de carbon în metabolismul lipidic este importantă. Glucoza este aceea care furnizează glicerofosfatul necesar lipogenezei. Cantitatea hidraţilor de carbon alimentari influenţează, în mod net, activitatea lipoproteinlipazei etc.

Într-un lot de 70 de bărbaţi, consumul mediu de zahăr la 20 de indivizi, în primele 3 săptămîni după un infarct miocardic a fost de 132 g; la 25 de bolnavi cu ateroscleroză, de 141 g, iar la 25 de indivizi martori, de 76 g. În ultimii

Scanned with OKEN Scanner

70 de ani, în S.U.A., consumul de hidraţi de carbon provenit din amidon (cereale, cartofi etc.) a scăzut mult, în timp ce cel al zahărului a crescut considerabil. În acest interval de timp, consumul de grăsimi nu a prezentat decît o creştere moderată. S-ar părea deci, conform acestor statistici, că, dacă există o relaţie de la cauză la efect între un factor alimentar şi ateroscleroză, ea trebuie să fie între zahăr şi ateroscleroză, şi nu între lipide şi ateroscleroză.

Legătura cauzală directă dintre ingestia de zahăr şi ateroscleroză este amplu susţinută într-o carte, recent apărută (1966), a lui T. R. Cleave şi G. D. Campbell. Aceşti autori, bazaţi pe teoria evoluţionistă a lui Darwin şi pe cercetări epidemiologice, ajung să grupeze sub termenul de „boala hidraţilor de carbon rafinaţi" sau *saccharine disease* (prin *saccharin* înţelegînd substanţe din grupul zahărului, iar nu zaharina) o serie de procese morbide, cum sînt diabetul zaharat, ulcerul peptic, ateroscleroza coronariană, caria dentară ş.a. Ei atribuie această afecţiune ingestiei de zahăr şi făină albă, faţă de care specia umană nu ar fi adaptată, şi îşi susţin concepţia cu argumente de ordin epidemiologic, care nu sînt lipsite de interes. Făcînd abstracţie de bazele teoretice ale acestei concepţii şi de exagerările ce pare să le conţină, trebuie să dăm dreptate acestor cercetători cînd afirmă că ingestia alimentelor incriminate de ei în apariţia unor manifestări morbide atît de diferite, dar reprezentînd, după părerea lor, o singură boală, duce la supra-alimentaţie. Într-adevăr, pentru a

Scanned with OKEN Scanner

nu da decît exemplele citate de ei, o linguriță de zahăr satisface mai puțin senzația de saționetate decît cantitatea de fructe cu același conținut de zahăr ; în cantități egale, pîinea albă satură mai puțin decît cea neagră. Or, excesul de calorii ingerate și obezitatea consecutivă au raporturi cu geneza aterosclerozei, după cum se va arăta. Considerate exclusiv din acest punct de vedere, părerile autorilor conțin, incontestabil, un sîmbure de adevăr.

Acestea sînt unele din faptele mai de seamă care constituie baza de plecare a unor cercetări al căror scop este să arate că în geneza aterosclerozei factorul alimentar principal este zahărul, și nu lipidele.

Teza legăturii directe dintre ingestia de zahăr și ateroscleroză nu poate fi susținută din mai multe motive, dintre care redăm două după J. Stamler :

a) În unele țări slab dezvoltate (Columbia, Venezuela), consumul de zahăr pe cap de locuitor și pe an este egal cu cel din țările cu standard de viață ridicat (circa 40 kg), dar caloriile totale și cele de proveniență lipidică sînt net inferioare celor din S.U.A. Dacă zahărul ar fi cauza directă a aterosclerozei, ar trebui ca în primul grup de țări colesterolemia și morbiditatea prin ateroscleroză să fie identice cu cele din S.U.A. Or, cercetările arată că în Columbia, la un lot de militari cu un consum de 3 000 cal./ /zi (39 g grăsimi și 573 g carbohidrați) media colesterolemiei este de 140 mg%. La un lot de civili care consumă 1 500 cal./zi (34 g grăsime

Scanned with OKEN Scanner

și 312 g carbohidrați), media colesterolemiei este de 165 mg%. În țările subdezvoltate amintite nu există o răspîndire largă a aterosclerozei la vîrsta mijlocie.

b) Aceste argumente epidemiologice, care infirmă relația de la cauză la efect între consumul mărit de zahăr și ateroscleroză, sînt întărite de faptul că, prin alimentare cu zahăr, nu s-a reușit producerea la animale a hipercolesterolemiei sau aterosclerozei.

Cum se explică totuși faptul că în țările dezvoltate economic, cu standard de viață ridicat, în care există în ultimele decenii o largă răspîndire a aterosclerozei la vîrsta medie, apare, în același timp, o creștere importantă a consumului de zahăr, dar numai o creștere moderată a consumului grăsimilor, al căror rol în geneza aterosclerozei a fost demonstrat pe plan experimental, clinic și epidemiologic ?

J. Stamler, revenind în 1966 asupra problemei grăsimilor în etiologia aterosclerozei, în legătură cu rolul zahărului în geneza bolii, afirmă că nici unul dintre factorii cauzali studiați nu poate — luat aparte — explica extinderea îngrijorătoare a miocardopatiei coronariene aterosclerotice. Însă dieta bogată în colesterol și grăsimi saturate, afirmă acest autor, constituie o „condiție prealabilă", esențială, dar nu în mod necesar suficientă pentru răspîndirea acestei boli. Fără o asemenea alimentație boala rămîne o raritate la vîrsta mijlocie, indiferent de acțiunea celorlalți factori, dar apariția ei depinde de interferența altor factori multipli (J. Stamler). Autorul consideră că problema hidraților de carbon

Scanned with OKEN Scanner

în apariţia bolii poate constitui doar „o ipoteză de lucru pentru a dovedi rolul lor posibil secundar în contextul concepţiei multifactoriale asupra etiologiei aterosclerozei". El consideră că... „bazele teoriei metabolice — nutriţionale nu sînt contrazise de complexitatea factorilor care intervin în apariţia aterosclerozei". Aceste vederi sînt în concordanţă cu cele expuse la începutul acestui capitol şi, în 1963, în „Ateroscleroza", din care citǎm următoarele :

— „...alimentaţia în ateroscleroza la om apare ca unul din factorii importanţi, *susceptibil* să devină punctul de plecare a dereglării metabolismului lipidic".

— „Alimentaţia rămîne unul din elementele principale în producerea aterosclerozei, dar acest proces este influenţat într-un sens sau altul, de intervenţia altor factori...".

— „Departe de a cuprinde întreaga etiopatogeneză a aterosclerozei umane, ...problema grăsimilor alimentare nu rezumă nici măcar problema alimentaţiei în această boală".

Ca încheiere la problema rolului grăsimilor şi glucidelor alimentare în apariţia şi răspîndirea pe scară largă a aterosclerozei la vîrsta mijlocie, constatăm că :

a) argumente experimentale, clinice şi epidemiologice demonstrează corelaţiile dintre dieta bogată în lipide-dislipidemie, pe de o parte, şi dintre dislipidemie-ateroscleroză, pe de altă parte ;

b) între factorii cauzali există o interdependenţă care poate anula sau accentua efectul unuia

Scanned with OKEN Scanner

sau unora dintre ei. Din acest motiv, lipsa apariţiei aterosclerozei la un individ cu alimentaţie bogată în lipide sau cu dislipidemie nu infirmă mai mult teoria metabolică-nutriţională şi rolul grăsimilor în geneza aterosclerozei decît infirmă rolul streptococului în etiologia reumatismului acut lipsa apariţiei acestei boli după o angină streptococică ;

c) relaţia zahărului (şi a hidraţilor de carbon în general) cu ateroscleroza nu este de conceput ca una de la cauză la efect. În actualul stadiu al cercetărilor, intervenţia ipotetică a zahărului în apariţia aterosclerozei nu pare să fie decît secundară, adjuvantă, mai probabil datorită aportului în exces de calorii. Se ştie, într-adevăr, că în aprecierea alimentaţiei trebuie să se ţină cont nu numai de natura ei, ci şi de conţinutul ei în calorii, excesul acestora şi creşterea greutăţii corporale favorizînd dislipidemia şi ateroscleroza, fapt cu consecinţe terapeutice, după cum se va vedea. În prescrierea dietei pentru profilaxia şi tratamentul aterosclerozei, medicul trebuie să aibă în vedere dictonul : *„modicus cibi, medicus sibi“*.

Trecem în revistă, pe scurt, restul alimentelor a căror intervenţie în geneza aterosclerozei este puţin importantă, contestată sau nulă.

Proteine

Cîteva încercări, mai ales la începutul erei medicinei experimentale a aterosclerozei, de a produce boală la animale prin exces de proteine

Scanned with OKEN Scanner

alimentare au dus la rezultate neconcludente şi neconfirmate ulterior.

În sînul populaţiilor cu consum mare de proteine, dar sărac în grăsimi, ateroscleroza este rară, iar colesterolemia indivizilor care se alimentează cu multe grăsimi nu este influenţată de cantitatea proteinelor din dietă.

În problema raportului proteine alimentare — ateroscleroză, faptul care pare mai dovedit este că reducerea marcată a proteinelor alimentare favorizează ateroscleroza (prin anumite tulburări endocrine ?).

Vitamine

Obiectul unor cercetări mai ample a fost, pînă în prezent, vitamina C, al cărei efect hipocolesterolemiant şi antisclerogen pare probabil. Acţiunea vitaminei E în etiologia aterosclerozei este discutată contradictoriu.

Săruri minerale

Rolul lor în geneza aterosclerozei este puţin studiat. Un colectiv al clinicii noastre a arătat că între colesterolemie şi calcemie ar exista un raport invers. Un rol mai mare în geneza aterosclerozei se atribuie iodului (vezi subcapitolul „Condiţii geografice").

Alcool

Se ştie că alcoolul, în doze care determină excitarea sistemului nervos simpatic, duce la creşterea acizilor graşi în sînge, prin mobilizarea lor din ţesutul adipos.

Scanned with OKEN Scanner

Statistica arată că etilicii cirotici prezintă într-o proporţie mai mică ateroscleroza coronariană şi complicaţiile ei decît un lot-mator. La alcoolicii necirotici, ateroscleroza coronariană se observă cu aceeaşi frecvenţă ca la martori.

Aşa-zisul „alcoolism burghez", însoţit de supraalimentaţie, tabagism, sedentarism, nu constituie o protecţie faţă de ateroscleroză.

Cafea

Se admite că ingestia de cafea în exces ar favoriza apariţia aterosclerozei. Ceea ce se ştie sigur este că ea face să crească acizii graşi în sînge, întocmai ca alcoolul în anumite cantităţi şi tutunul.

Tutun

Date statistice şi observaţii clinice demonstrează, în mod indubitabil, intervenţia fumatului de ţigarete (mai puţin al celui de ţigări de foi sau de pipă) în geneza aterosclerozei cu localizare coronariană şi la nivelul arterelor membrelor inferioare. Datele sînt concludente numai cu privire la raportul dintre fumat şi accesele de angină pectorală. Mortalitatea prin coronaropatie la fumători este cu 70% mai mare decît la nefumători. Eliberînd în circulaţie catecolamine, nicotina mobilizează acizii graşi din ţesutul adipos şi, astfel, cantitatea acestora creşte în sînge — atît la om, cît şi experimental. În cercetări de lungă durată pe animale apare, în mod secundar, hipercolesterolemia, a cărei acţiune aterosclerogenă este cunoscută. Se presupune că, printr-un mecanism asemănător, nicotina intervine în geneza aterosclerozei la om. Faptul că fumatul este unul

Scanned with OKEN Scanner

dintre factorii cauzali şi agravanţi deosebit de importanţi şi în procesele arteritice (de exemplu în trombangeita obliterantă) arată că intervenţia lui în ateroscleroză nu se mărgineşte la favorizarea procesului degenerativ. Într-adevăr, în bună parte tot prin eliberarea de catecolamine, nicotina determină o serie de reacţii hemodinamice, dintre care amintim doar creşterea travaliului inimii, vasoconstricţia periferică cu scăderea fluxului sanguin şi răcirea extremităţilor. La un individ cu ateroscleroză coronariană, creşterea travaliului inimii poate duce la insuficienţă coronariană relativă, tulburări de ritm şi moarte subită.

Condiţii geografice

Un colectiv al clinicii noastre (1958) a arătat că creşterea morbidităţii şi mortalităţii prin ateroscleroză în unele regiuni de endemie tireopată faţă de alte regiuni învecinate se datoreşte cantităţii reduse de iod în apă şi alimente. Chiar la indivizii sănătoşi din regiunile guşogene media colesterolemiei este mai ridicată decît la martori. De asemenea, după cum s-a amintit, Raavo-Roine şi colab. (1958) atribuie frecvenţa deosebită a morbidităţii şi mortalităţii prin ateroscleroză coronariană diferenţei conţinutului în iod, vitamină C şi vitamină E din alimente şi apă.

Activitate fizică. Profesiune. Mod de viaţă

Aceşti factori se intrică atît de evident şi depind în aşa măsură unul de altul, încît tratarea lor într-un singur capitol se impune.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetări amintite la subcapitolul „Argumente epidemiologice" arată că, în anumite condiţii, efortul fizic protejează împotriva hipercolesterolemiei secundare excesului alimentar de grăsimi saturate, în timp ce alte studii epidemiologice (amintite la acelaşi subcapitol, punctul „b"), ajung la concluzia că, în alte situaţii, efortul fizic nu este în măsură să anuleze efectul aterosclerogen al supraalimentaţiei cu lipide. Cercetările recente întăresc tot mai mult această ultimă concluzie, subliniind astfel rolul de primă importanţă al alimentaţiei, care apare ca un nivelator al frecvenţei morbidităţii prin ateroscleroză. Aşa se explică faptul că în unele state (de exemplu în S.U.A.) nu există diferenţe însemnate ale îmbolnăvirii prin ateroscleroză în legătură cu diverse profesiuni.

Experienţa clinicii noastre arată că exerciţiile fizice au un efect net hipocolesterolemiant la unii indivizi cu colesterol crescut în sînge. Dar în combinaţie cu dieta săracă în grăsimi saturate, rezultatele sînt superioare faţă de cele obţinute numai prin exerciţii fizice. Activitatea fizică influenţează şi evoluţia complicaţiilor. Astfel C. W. Frank şi colab., studiind problema raportului dintre activitatea fizică şi infarctul miocardic, constată că mortalitatea în primele patru săptămîni după primul infarct este de trei ori mai mare la sedentari decît la cei cu activitate fizică, iar raportul dintre fracvenţa acestui infarct la primii faţă de ultimii este de $2^1/_2/1$. Autorii atribuie un rol de seamă activităţii fizice extraprofesionale. Experienţa clinicii noas-

Scanned with OKEN Scanner

tre confirmă aceste rezultate : activitatea fizică începută în clinică, în faza acută a infarctului miocardic şi după părăsirea clinicii, reduce numărul zilelor de internare, complicaţiile tromboembolice, tulburările de ritm, insuficienţa cardiacă, mortalitatea şi are un efect favorabil asupra dislipidemiei şi indicilor funcţionali, circulatori şi respiratori. Unii, de exemplu A. Perrin, sînt de părerea — pe care o împărtăşim — că exerciţiile fizice au chiar o acţiune preventivă faţă de ateroscleroză. Chiar dacă, după cum afirmă N. Katz (al cărui articol îl recomandăm pentru bibliografia bogată pe care o are în această problemă), exerciţiile fizice nu ar avea decît un efect psihologic, ele merită să fie prescrise.

Strîns legată de activitatea fizică şi de alţi factori cauzali (alimentaţie, încordare nervoasă etc.) este problema profesiunii în geneza aterosclerozei.

Este o constatare curentă că ateroscleroza coronariană se întîlneşte mai frecvent şi colesterolemia este mai mare la cei care practică profesiuni cu caracter sedentar (medici, conducători de instituţii etc.), comparativ cu muncitorii manuali. Dacă în statisticile clinicii „Mayo“, profesiunea de medic prezintă cea mai mare frecvenţă de coronaropatie aterosclerotică, faptul este atribuit stării de tensiune în care trăiesc medicii din cauza răspunderii şi, adaugă G. Condra [1], „lipsei de timp“. „Discutînd problema in-

[1] *Méd. et Hyg. (Genève)*, vol. XXIV, nr. 732, p. 435

farctului miocardic, spune acest autor, medicii vorbesc *pro domo*". Totuşi, nu este mai puţin adevărat că nici una din cauzele incriminate în dezvoltarea aterosclerozei nu este atît de subordonată altor factori ca profesiunea. Într-adevăr, muncitorii intelectuali sînt cei care prezintă o tendinţă la sedentarism, supraalimentaţie (în special cu grăsimi animale), *stress*-uri (datorite răspunderii mari legate, în general, de profesiunile intelectuale). Cercetări din ultimul deceniu arată că rolul profesiunii în apariţia aterosclerozei este pendinte, în primul rînd, de factorul alimentar. Astfel, în ţările cu consum moderat de grăsimi (Japonia ş.a.), colesterolemia si morbiditatea prin miocardopatie coronariană sînt relativ scăzute, indiferent de caracterul muncii (fizică sau intelectuală). În ţările cu consum mare de lipide (S.U.A.), aceşti doi indici epidemiologici ai îmbolnăvirii prin ateroscleroză sînt ridicaţi atît la cei cu profesiuni sedentare, cît şi la cei care practică meserii care implică activitate fizică.

Aceste cîteva considerente sînt menite să arate felul cvasiinextricabil în care factorii din mediul extern, amintiţi pînă aci, se intrică pentru a constitui ceea ce se numeşte „modul de viaţă" sau „factorul social". Modul de viaţă, mozaic format, de la caz la caz, dintr-o complexitate variabilă de elemente care se influenţează reciproc, este factorul de care trebuie să ţină seama medicul care vrea să descifreze cauzele aterosclerozei sau să indice măsuri profilactice ori terapeutice la un bolnav dat.

Scanned with OKEN Scanner

Dar în problema etiologiei şi, deci, a prevenirii şi tratamentului aterosclerozei trebuie să se ţină cont şi de factorii de mediu intern, care pot potenţa sau diminua acţiunea modului de viaţă şi pe care îi trecem în revistă mai jos.

Vîrstă. Sex. Constituţie. Ereditate

Am grupat într-un singur subcapitol aceşti factori, deoarece au o trăsătură comună: terapeutul nu poate acţiona decît în mică măsură sau de loc asupra lor, dar, în prezenţa lor, măsurile profilactice şi terapeutice îndreptate împotriva altor eventuale cauze din mediul extern sau intern trebuie să fie mai energice.

În majoritatea cazurilor, ateroscleroza apare după 40—45 de ani, iar frecvenţa ei creşte cu vîrsta, prezentînd, la bărbaţi, o scădere în al şaptelea deceniu al vieţii. Ea poate să apară nu rareori la o vîrstă mai tînără (după cum au arătat cercetările anatomice pe soldaţi tineri, în cele două războaie mondiale şi în războiul din Coreea), dar poate să fie puţin exprimată sau inexistentă la vîrste înaintate. Din această cauză trebuie considerată ca boală, şi nu ca un proces al involuţiei naturale (fiziologice) a arterelor în deceniile înaintate ale vieţii. Adoptarea acestei ultime concepţii fataliste ar duce la dezarmarea cercetătorilor în terapeutica aterosclerozei.

Pentru ateroscleroza înţeleasă ca proces patologic pledează, între alte fapte, apariţia ei mai tîrzie cu circa 10 ani şi frecvenţa ei mai mică la femei decît la bărbaţi. O serie de factori, cum sînt hipertensiunea arterială, diabetul zaharat,

Scanned with OKEN Scanner

menopauza sau castrarea, tind să egaleze diferența dintre frecvența acestei boli la bărbați și femei. De asemenea, alimentația — și, în general, modul de viață, are același rol nivelator al morbidității pe sexe, ca și pe profesiuni.

Nimic mai contradictoriu decît rezultatele cercetărilor privind rolul constituției în ateroscleroză. Se pare că tipul picnic predispune la localizarea boli pe coronare.

Clinicienilor și profanilor le este binecunoscută frecvența mare a coronaropatiei aterosclerotice în anumite familii. Transmiterea ereditară a predispoziției la ateroscleroză este arătată de o serie de cercetări clinice. Nu trebuie să se uite însă un fapt important, plin de consecințe terapeutice : *predispoziția ereditară la această boală este, în mod incontestabil, influențată de mediul extern.*

Rasa nu intervine cu nimic în geneza aterosclerozei. Cele amintite la subcapitolul „Argumente epidemiologice", apoi faptul că în S.U.A. numărul negreselor suferind de ateroscleroză este de peste două ori mai mare decît al femeilor albe dovedesc îndeajuns această afirmație.

Ateroscleroza se asociază frecvent hiperuricemiei însoțite de artropatie gutoasă, dar nu însoțește cazurile de simplă hiperuricemie.

Factori lezionali și inflamatori

Împotriva aterosclerozei experimentale de tip Anicikov s-a obiectat că, în condiții naturale, infiltrația parietală lipidică nu se produce decît pe un teren lezat în prealabil.

Scanned with OKEN Scanner

Unii cercetători şi un colectiv al clinicii noastre, în colaborare cu Catedra de anatomie patologică, au reuşit însă să reproducă la animale, numai prin hipercolesterolemie alimentară, modificări ale stratului endotelial şi subendotelial al aortei (repartizări inegale ale mucopolizaharidelor PAS-pozitive etc.), care precede infiltraţia lipidică. *Prin urmare, simpla dislipidemie este în stare să provoace la animale leziuni preinfiltrative* (probabil, această histogeneză intervine, în cea mai mare măsură, în ateroscleroza esenţială). În această ordine de idei, rezultatele cercetărilor lui M. Friedmann şi S. O. Byers sînt elocvente: prin trombi experimentali au produs doar plăci celulare constituite din ţesut fibros dens, dar leziuni aterosclerotice ca cele observate la om (lipide depozitate profund în intimă, cu calcifieri şi necroză centrală) nu au obţinut decît la animalele la care, pe lîngă trombul experimental, au administrat colesterol în alimentaţie. În cazul altor leziuni decît trombul experimental (mecanice, cauterizări etc.), la animalele hipercolesterolemice se produc aceleaşi efecte.

Rezultatul cercetărilor care arată rolul localizant al diverselor leziuni sînt deosebit de valoroase, deoarece ele corespund unor fenomene observate în ateroscleroza umană şi le explică. (Este posibil ca acest mecanism histogenetic să predomine în unele „ateroscleroze secundare"). Astfel F. Klinge aduce date anatomopatologice care demonstrează că leziunile arteriale reumatice favo-

Scanned with OKEN Scanner

rizează infiltrația parietală a grăsimilor. Se cunosc frecvența și gravitatea localizării ateroamelor pe leziunile sifilitice. Un colectiv al clinicii noastre a arătat existența asocierii proceselor aterosclerоase și inflamatoare (reumatismale) în unele arteriopatii cronice, denumite de A. Moga „arteriopatii mixte" (coronariene și periferice).

Profilaxia și tratamentul infecțiilor cu localizări arteriale posibile au deci importanță în prevenirea aterosclerozei.

Obezitatea

Dacă rolul favorizant al obezității în apariția aterosclerozei este discutat în contradictoriu, asocierea ei cu hipertensiunea arterială sau/și diabetul zaharat constituie un incontestabil factor de risc. Par în mod deosebit predispuși la ateroscleroză obezii de tip android, la care țesutul adipos în exces se întîlnește pe trunchi, și nu pe membre. Aici este cazul să arătăm că lucrările lui A. Moga și colab. au evidențiat mai de mult asocierea frecventă a obezității cu hipertensiunea arterială și cu tulburări ale metabolismului lipidic și glucidic. Concluzia studiilor acestor autori a fost că între obezitate, hipertensiune arterială și diverse tulburări metabolice și ateroscleroză nu există o relație de la cauză la efect și că ele sînt manifestări coordonate ale unor dereglări ale centrilor nervoși superiori (vasomotori și metabolici).

Scanned with OKEN Scanner

Bineînțeles, cele de mai sus se referă la obezitatea-boală, și nu la obezitatea secundară (sindrom Cushing etc.).

Factori endocrini

Despre estrogeni se amintește la subcapitolul „Vîrstă. Sex. Constituție. Ereditate", iar despre tiroidă și diabet, la sfîrșitul subcapitolului „Grăsimi".

Creșterea unor lipide în sînge în pancreatopatiile cronice (Hațieganu și colab.) și unele lucrări privind influența secreției interne a acestei glande asupra structurii pereților vasculari (Balo și Banga) atrag atenția asupra posibilei intervenții a pancreasului în producerea aterosclerozei, ceea ce a dus la unele încercări terapeutice.

Existența hormonului mobilizator al lipidelor, mai ales al celor neutre, în hipofiza posterioară, dislipidemia și ateroscleroza frecventă în boala Cushing, creșterea conținutului în grăsimi al aortei după administrare de cortizon, mobilizarea grăsimilor de către adrenalină pledează pentru intervenția suprarenalei și a hipofizei, ca verigi în lanțul patogenetic al aterosclerozei esențiale. Acestea sînt fapte importante pentru înțelegerea rolului sistemului nervos central în geneza bolii (vezi capitolul „Sistemul nervos").

Observațiile care arată că în țările cu alimentație săracă în grăsimi dispare diferența între vîrsta medie la care apare ateroscleroza la bărbați și la femei demonstrează că și factorul endocrin este subordonat, cel puțin parțial, celui alimentar.

Scanned with OKEN Scanner

S-a amintit rolul agravant al obezității asociate cu hipertensiunea arterială în apariția aterosclerozei. Întocmai ca și diabetul, hipertensiunea arterială tinde să diminue diferența care există între etatea la care apare ateroscleroza la bărbați și la femei. Nenumărate cercetări clinice și epidemiologice confirmă rolul hipertensiunii arteriale în geneza aterosclerozei.

Împotriva rolului precipitant și agravant al hipertensiunii arteriale s-a obiectat că, în țări ca Japonia și Columbia, hipertensiunea arterială este frecventă, dar infarctul miocardic — exponent al coronaropatiei aterosclerotice — este rar. N. Munoz și colab., studiind anatomic 1 429 de coronare și aorte provenind de la indivizi între 10 și 69 de ani din Columbia, ajung la concluzia că această țară „nu face excepție cu privire la efectul agravant al hipertensiunii asupra aterosclerozei" și că hipertensiunea nu influențează statistic semnificativ depozitele lipidice, ci numai proliferarea fibroasă. Plăcile fibroase însă sînt direct proporționale cu durata și intensitatea hipertensiunii arteriale. Ceea ce deosebește ateroscleroza din Columbia față de aceea din alte țări este procentul mic de complicații cu manifestări clinice ale aterosclerozei coronariene, datorită, afirmă textual autorii, „deosebirii dintre factorii care influențează producerea complicațiilor", adică, într-un limbaj mai precis, modului de viață (factorul social) (vezi subcapitolul „Activitate fizică. Profesiune. Mod de viață").

Scanned with OKEN Scanner

Influența factorului mecanic în producerea leziunii aterosclerotice este arătată de anatomia patologică : ateroamele se localizează de predilecție acolo unde curentul sanguin exercită o presiune crescută asupra pereților arteriali (bifurcații, membre inferioare etc.).

Cercetări întreprinse în cilinica noastră (A. Moga, Șt. Hărăguș și colab.) pun în evidență creșterea unor fracțiuni ale lipidelor sanguine în 75—85% din cazurile de hipertensiune arterială, începînd chiar din stadiul I. Aceste constatări au condus pe autori la concluzia că, în afară de factorul mecanic, asocierea frecventă a aterosclerozei cu hipertensiunea arterială constituie un aspect al unor boli coordonate, secundare tulburărilor centrilor nervoși superiori, vasomotori și metabolici, întocmai ca asocierea dintre obezitate și ateroscleroză (vezi subcapitolul „Obezitate").

Se știe că unele droguri hipotensoare cu acțiune asupra sistemului nervos central influențează în bine și dislipidemia.

Primul raport dintre hipertensiunea arterială și ateroscleroză amintit mai sus, direct, mecanic, de la cauză la efect, ar reprezenta unul dintre multiplele aspecte patogenetice ale așa-zisei „ateroscleroze secundare", iar ultimul, de boli coordonate (asociate), reprezintă unul din mecanismele de producere a „aterosclerozei esențiale" („ateroscleroza-boală"), afecțiune cu caracter general, de esență nutrițional — metabolică, însoțită, în acest caz particular, de hipertensiune esențială.

Scanned with OKEN Scanner

Indiferent de predominanţa unuia sau a celuilalt din aceste două raporturi dintre hipertensiunea arterială şi ateroscleroză, combaterea primei este de importanţă majoră pentru tratamentul ultimei.

Sistemul nervos

Bazaţi pe cercetări proprii şi ale altora, considerăm că intervenţia sistemului nervos în apariţia dislipidemiei este certă. Ceea ce se poate discuta este modul în care el intervine şi, ca o problemă cu caracter general, rolul dislipidemiei, provocată de o dereglare nervoasă sau de oricare altă cauză, în geneza aterosclerozei.

Se ştie că substanţele cu acţiune excitantă cresc lipidele serice, iar cele cu acţiune calmantă le scad (A. L. Miasnikov). Clorpromazina influenţează în măsură considerabilă valorile lipidelor sanguine şi infiltraţia lipidică parietală din ateroscleroza experimentală prin regim aterosclerogen (Şt. Hărăguş şi colab.). Selye a observat, la animale necroze miocardice, consecinţe ale *stress*-ului. Alanis, excitînd, la animale, regiunea hipotalamică, produce tahicardie şi vasoconstricţie coronariană şi, ceea ce trebuie reţinut, aceste reacţii sînt independente de starea restului circulaţiei.

Într-un caz clinic observat de unul dintre noi, după o emoţie puternică, lipemia totală se urcă la 1 750 mg%, pentru a scădea treptat în zilele următoare. Acţiunea *stress*-ului asupra lipidelor sanguine este recunoscută: „Mediul este repre-

Scanned with OKEN Scanner

zentat nu numai de aportul alimentar, ci şi de aportul senzorial. Această percepţie totală, canalizată prin sistemul nervos central, influenţează în mod continuu orice proces din organism. La om, nu numai senzaţia imediată, ci şi reproiectarea senzaţiei în spaţiul interpretativ al creierului, modificată de cultură şi relaţiile sociale, devine o condiţie obiectivă, afectînd funcţionarea normală a organismului şi chiar integritatea biologică. Explorarea influenţei factorilor psihobiologici asupra biochimiei şi fiziopatologiei umane este în stadiile ei iniţiale" (B. Lawn, F. Stare).

Metabolismul lipidic este deseori dereglat în leziuni nervoase (encefalite, accidente vasculare cerebrale etc.), după cum am avut şi noi ocazia să observăm.

S-a arătat că tutunul şi alcoolul mobilizează acizii graşi prin intermediul sistemului nervos simpatic.

Emoţiile duc la descărcări de catecolamine, al căror rol în mobilizarea lipidelor din ţesutul adipos este bine dovedit. Intervenţia verigii endocrine în dislipidemia de origine nervoasă este unul dintre principalele mecanisme de acţiune a sistemului nervos asupra metabolismului lipidic şi în geneza aterosclerozei esenţiale.

Stress-ul provoacă vasoconstricţie, cu creşterea tensiunii arteriale şi a frecvenţei bătăilor inimii, şi mobilizarea acizilor graşi din ţesutul adipos prin excitarea sistemului vegetativ simpatic. Aceste reacţii aveau, mai de mult, acelaşi scop la om pe care-l au azi la alte vietăţi : punerea rapidă în stare de apărare prin efort fizic (fugă,

Scanned with OKEN Scanner

atac), care necesită o circulaţie mai activă (G. F. Lang), şi punerea la dispoziţia musculaturii scheletice a unui substrat energetic mărit. Pe acesta organismul îl găseşte în acizii graşi, cu conţinut caloric dublu faţă de proteine şi hidraţi de carbon, consumaţi prin efortul de apărare, care produce în acelaşi timp şi dilataţia sistemului arteriolo-capilar. În societatea de azi, omul nu reacţionează prin efort fizic în faţa situaţiilor *stress*-ante ; starea de vasoconstricţie se prelungeşte (66), iar acizii graşi nu se catabolizează. „Prezenţa grăsimilor în sînge constituie tributul cel mai greu pe care-l plătim pentru evoluţia noastră de la fiinţa unicelulară".

După cum s-a amintit, la animalele la care se provoacă creşterea prelungită a acizilor graşi în sînge, apare, cu timpul, hipercolesterolemia. Din cele de mai sus reiese că, unor fenomene provocate de emoţiile negative, cunoscute de un timp mai îndelungat [G. F. Lang şi alţii] — fiziologice în anumite condiţii, dar nocive în „lipsa descărcării emotive" — li s-a dat, în ultimii 5—6 ani, un început de explicaţie biochimică.

După Staehelin, bolnavii de hipertensiune arterială şi scleroză coronariană se caracterizează printr-o emotivitate specifică (ambiţioşi, pedanţi, inflexibili). „Exploziile agresive neaşteptate sînt tipice pentru candidatul la infarct". Kleinsorge şi Klumbies au obţinut modificări electrocardiografice de insuficienţă coronariană sugerînd, la indivizi în stare de hipnoză, stări *stress*-ante, îndeosebi de ordin profesional, în timp ce supărarea, furia, dezgustul nu alterau traseul electric.

Scanned with OKEN Scanner

La obiecţiunea frecvent întîlnită azi, mai ales în literatura americană, că *stress*-ul nu se poate măsura pentru a-i studia efectul asupra dislipidemiei şi coronaropatiei, se poate răspunde că acţiunea unui *stress* depinde, cel puţin în aceeaşi măsură, de reactivitatea particulară a persoanei asupra căreia se exercită, ca şi de intensitatea lui, după cum efectul unui proiectil depinde nu numai de calibrul lui, ci şi de natura ţintei.

Mai puţin documentată este relaţia între dislipidemia produsă de tulburări ale sistemului nervos şi ateroscleroză. Totuşi, o serie de lucrări arată frecvenţa net mai mare a aterosclerozei la cei cu viaţă *stress*-antă decît la martori.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al IV-lea

Patogeneză

Am depăși scopul acestei lucrări, dacă am reda toate teoriile care caută să explice mecanismele prin care factorii etiologici acționează în producerea aterosclerozei.

În stadiul actual al cunoștințelor noastre privind ateroscleroza, *prevenirea și combaterea factorilor cauzali constituie sarcina majoră a terapeutului.* Mecanismele patogenice oferă mai puține perspective terapeutice pentru moment.

Oricît de interesante din punct de vedere clinic, diversele forme de ateroscleroză secundară (vezi introducerea la capitolul al III-lea) nu oferă explicații privind răspîndirea îngrijorătoare a aterosclerozei. Cauzele care duc la ateroscleroză secundară nu sînt mai frecvente azi ca în trecut. Forma de ateroscleroză care s-a extins în masele largi ale lumii civilizate este cea „esențială" („ateroscleroza-boală"), care nu poate fi considerată ca un proces secundar al unei alte boli bine definite (mixedem, nefropatie cronică etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Cercetători care să susţină intervenţia directă a unei singure cauze în geneza aterosclerozei esenţiale, unice de care ne ocupăm în cele ce urmează, sînt rari ; printre aceştia se numără T. L. Cleare şi G. D. Campbell, a căror teorie s-a amintit anterior (vezi capitolul al III-lea, subcapitolul „Hidraţi de carbon").

Argumentele cele mai bine fondate, provenind de la marea majoritate a cercetărilor, pledează pentru geneza plurifactorială a aterosclerozei.

Se ştie că asocierea unor factori constituie un risc evident pentru apariţia miocardopatiei coronariene. Astfel este îmbinarea hipertensiune arterială + hipercolesterolemie + semne electrografice de hipertrofie ventriculară stîngă. Dar, după mai bine de 50 de ani de cercetări în domeniul etiologiei aterosclerozei, modul de acţiune a acestor factori nu se cunoaşte cu certitudine. Rezolvarea acestei probleme este dificilă şi pentru faptul că asocierea dintre cauzele presupuse ale aterosclerozei este atît de indisolubilă, încît nu se poate analiza fiecare dintre ele izolat (vezi capitolul al III-lea, subcapitolul „Activitate fizică. Profesiune. Mod de viaţă").

În cele ce urmează, se analizează pe scurt două teorii patogenice asupra aterosclerozei, cele mai studiate şi argumentate, ai căror susţinători, împărţiţi în două tabere, constituie aproape totalitatea celor care se ocupă cu această problemă.

Teoria metabolică

Din capitolele precedente reiese că unicul element comun care apare în cercetările de ana-

Scanned with OKEN Scanner

tomopatologic umană, experimentale, clinice și epidemiologice privind leziunile și etiologia aterosclerozei este cel în legătură cu colesterolul și celelalte lipide. Această constatare, împreună cu datele medicinei experimentale (singura modalitate de reproducere a aterosclerozei experimentale mai mult sau mai puțin asemănătoare celei umane este cea prin hipercolesterolemie secundară hrănirii animalelor cu grăsimi saturate), cît și cercetări complexe care aduc dovezi impresionante privind frecvența cu care tulburările metabolismului lipidic precedă și însoțesc ateroscleroza constituie baza *teoriei metabolice* asupra patogenezei aterosclerozei, susținută și de Clinica I medicală din Cluj, în urma studiilor întreprinse începînd din 1955.

S-a arătat pe larg, în capitolul precedent, care sînt cauzele dislipidemiei și asocierea lor. După împrejurări, aceste cauze acționează prin tulburarea metabolismului lipidic (alimentație), prin excitarea simpaticului și eliminare de catecolamine *(stress)* sau reprezintă numai factori adjuvanți, în sensul că, în mod izolat, efectul lor asupra dislipidemiei este nul sau mic (un asemenea rol adjuvant ar avea, conform unor cercetări, sedentarismul). Alteori, valorile crescute ale lipidelor își au originea în aceeași dereglare nervoasă care determină și alte modificări patologice ale homeostaziei (hipertensiune arterială, tulburări ale metabolismului glucozei etc.).

Dintre toate cauzele de dislipidemie, fără îndoială că cea mai frecventă, mai bine studiată și mai argumentată este alimentația cu conținut bogat în grăsimi animale (saturate). Alimenta-

Scanned with OKEN Scanner

ției îi sînt subordonați, în anumite circumstanțe, o seamă de factori care intervin în reglarea metabolismului lipidic, cum sînt activitatea fizică, profesiunea, sexul etc. Acestea sînt motivele pentru care unii (de exemplu J. Stamler) vorbesc de *teoria metabolică-nutrițională* asupra patogenezei aterosclerozei. Posibilitatea ca dislipidemia să apară în urma multor alte cauze în afară de alimentație ne face să preferăm ultimei expresii pe aceea de *teorie metabolică.*

Una dintre problemele de patogeneză care continuă să suscite ample discuții contradictorii este aceea a modului în care lipidele se depun în arteră. Nu facem decît să rezumăm pe cele mai cunoscute, dat fiind că ele nu influențează în mod esențial teoria metabolică asupra patogenezei aterosclerozei și nici tratamentul acesteia.

Conform rezultatelor unor studii dintre cele mai temeinice, lipidele serice în exces sau instabile trec, printr-un proces de imbibiție transendotelială, în peretele arterial, unde se depun (stadiul de lipoidoză arterială). Pallade a arătat că celulele endoteliului vascular au proprietatea de a transporta macromolecule *(cytopempsis).* După unii, celulele spumoase (macrofage ale țesutului reticulo-endotelial încărcate cu lipide) trec, în condiții de dislipidemie, din sînge în intima arterei, aici se dezintegrează, iar grăsimile eliminate se depun în vas.

În sfîrșit, alții, în aceleași stări ale grăsimilor serice, susțin că lipidele se depun sub forma unui film pe intima arterei, împiedicînd astfel nutriția straturilor subiacente prin imbibiție din lumenul vasului. Acestea își pierd proprietățile

Scanned with OKEN Scanner

lor biologice (permeabilitate etc.) şi permit infiltrarea şi depunerea parietală a colesterolului şi a altor lipide.

Bineînţeles că procesul de lipoidoză este influenţat şi de starea pereţilor arteriali, fapt recunoscut chiar de iniţiatorii teoriei metabolice asupra genezei aterosclerozei, dintre care amintim pe N. N. Anicikov. Acest autor recunoaşte că infiltrarea parietală cu grăsimi depinde „în largă măsură de hipertensiunea arterială şi de condiţiile locale ale însuşi sistemului arterial (factori localizanţi)" şi vorbeşte de *„teoria combinată a aterosclerozei"* (vezi capitolul al III-lea, subcapitolele „Factori lezionali şi inflamatori" şi „Hipertensiunea arterială"). F. Klinge, M. Friedman şi S. O. Byers, A. Moga, Şt. Hărăguş şi colab. au arătat de asemenea rolul factorilor locali în geneza aterosclerozei, dar aceştia sînt subordonaţi celor cu caracter general, de dereglare a metabolismului grăsimilor, fără de care nu se poate explica marea extindere a bolii în unele ţării. Unele modificări structurale şi enzimatice fiind în legătură cu vîrsta explică frecvenţa mai mare a aterosclerozei la o vîrstă mai înaintată.

În fine, nu trebuie să se uite că mastocitele din arteră secretă heparina, care, prin intermediul lipoproteinlipazei (factorul de clarifiere) secretate de endoteliile vasculare hidrolizează trigliceridele din chilomicroni şi β-lipoproteine, acestea din urmă fiind considerate aterogene (vezi capitolul al V-lea). Alte enzime secretate de celulele arterelor (serotonină etc.) modifică per-

Scanned with OKEN Scanner

meabilitatea pereților vasculari. Aceste fapte arată importanța pe care o au modificările arteriale structurale sau funcționale-enzimatice (ereditare, cîștigate) în procesul de infiltrare și depunere parietală a lipidelor.

În concluzie, conform teoriei metabolice, factorul general dominant în geneza aterosclerozei este dislipidemia, cauzată de alimentația bogată în grăsimi animale sau de o dereglare metabolică de origine variată a lipidelor (neuroendocrină etc.). Spre deosebire de ateroscleroza secundară, dislipidemia din ateroscleroza primară nu este simptomul unei entități nosologice bine conturate, cum ar fi cea din unele nefropatii, din hipercolesterolemia familială din mixedem etc. Dislipidemia ca factor patogenic este aceea care împrumută aterosclerozei esențiale caracterul său de boală generală, metabolică, cu răspîndire mare pe glob. Consecința ei este lipoidoza arterială (vezi capitolul al II-lea), iar aceasta, la rîndul ei, este punctul de plecare a reacțiilor tisulare care duc la constituirea ateromului.

Alterările anatomice sau/și chimice (enzimatice) ale arterelor (factori locali) au un rol secundar auxiliar care, împreună cu unii factori hemodinamici (hipertensiune arterială etc.), favorizează localizarea și extinderea în organism a acestei boli. După cum s-a arătat, cel puțin în experimentul pe animale, prezența modificărilor structurale arteriale nu este obligatorie în geneza aterosclerozei ; ele pot fi provocate de însăși dislipidemia alimentară. Fără aceasta, leziunile experimentale arteriale duc la scleroză, dar nu la ateroscleroză.

Scanned with OKEN Scanner

Deşi, întocmai ca în domeniul etiologiei, sîntem încă departe de un *consensus omnium*, teoria patogenică expusă întruneşte sufragiul marii majorităţi a celor mai competenţi cercetători în acest domeniu.

După tabloul umoral al bolii al cărei simptom este ateroscleroza secundară, leziunile acesteia se pot constitui în absenţa dislipidemiei sau în prezenţa ei. Astfel, procesul ateroscleros se poate grefa pe o leziune reumatismală sau luetică, fără să existe, în mod obligatoriu, dislipidemie, în timp ce, în cursul altor boli (de exemplu în mixedem, unele nefropatii cronice), el se însoţeşte de modificări ale lipidelor serice.

Un caz de ateroscleroză a arterei pulmonare, secundară hipertensiunii din circulaţia mică, este acela al unei bolnave în vîrstă de 8 ani suferind de stenoză orificială a arterei pulmonare ; canal arterial persistent ; ectazia arterei pulmonare (Clinica medicală I, Cluj, obs. dr. I. Zăgreanu). Pe clişeul radiografic se remarcă dilatarea şi umbrirea neomogenă (prin ateroame) a arterei pulmonare (fig. 1). Bolnava demonstrează efectul factorului mecanic în geneza leziunii aterosclerоase, reprezentat, în cazul de faţă, de condiţiile hemodinamice din circulaţia pulmonară (vezi capitolul al III-lea).

Teoria incrustării sau trombogenică

Conform acestei teorii, elaborată de J. B. Duguid, procesul iniţial nu trebuie căutat într-o tulburare metabolică, ci în însişi pereţii arteriali.

Scanned with OKEN Scanner

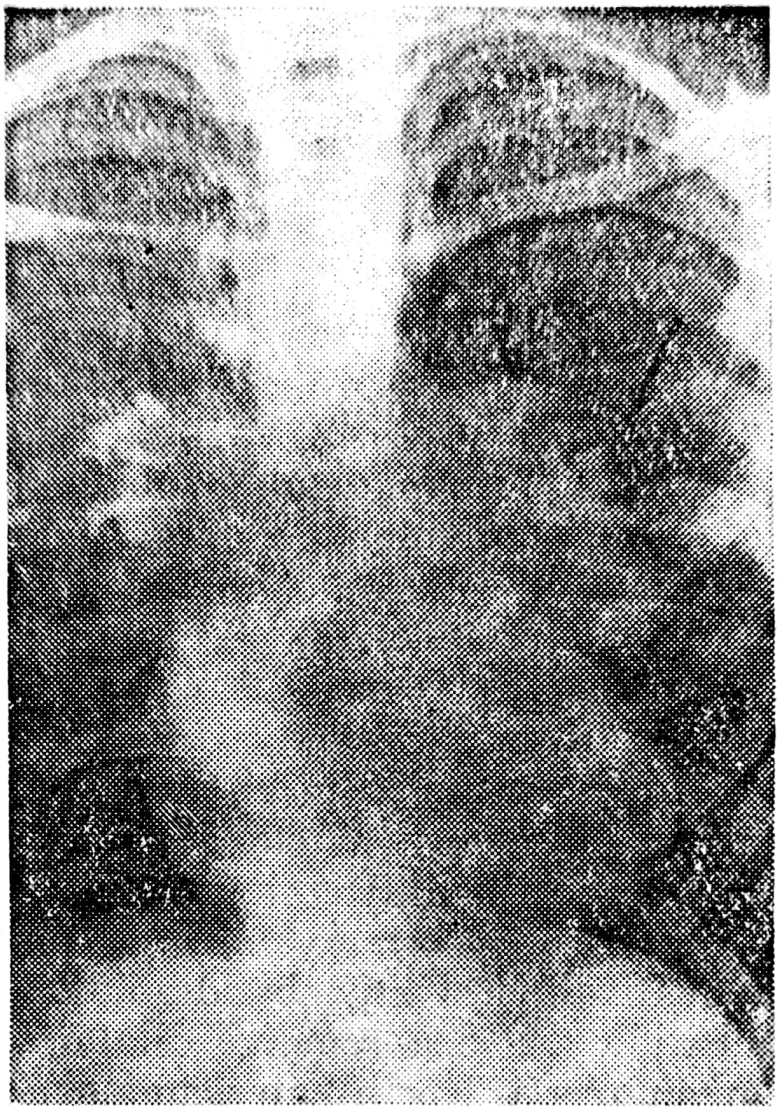

Fig. 1

Încrustări de fibrină pe endoteliul vascular (trombi murali) ar împiedica nutriţia corespunzătoare a acestuia şi ar determina lezarea lui consecutivă. Celulele endoteliului dezintegrat proliferează şi acoperă trombii de fibrină, care se transformă în ţesut fibros hialin. Procesul, repetîndu-se, intima se îngroaşă şi cade pradă unui proces de degenerescenţă grasă, care ar consti-

Scanned with OKEN Scanner

tui sursa de lipide din aterom. Lezări endoteliale și condiții hemodinamice (vezi capitolul al III-lea) ar determina localizarea acestor încrustări parietale de fibrină.

Faptul că nivelul inhibitorilor fibrinolizei este găsit mărit încă din prima etapă — dislipidemică — a aterosclerozei că creșteri marcate ale inhibiției fibrinolizei au fost urmate, la scurt interval de timp, de accidente vasculare pledează pentru intervenția tulburărilor fibrinolizei în constituirea ateromului. La aceste date trebuie să adăugăm existența creșterii adezivității plachetare la ateroscleroși. Dar nu este mai puțin adevărat că încetinirea fibrinolizei apare în stările de hiperbetalipoproteinemie, în hiperlipemia familială, după un prînz bogat în grăsimi saturate, în unele deficiențe ale centrilor nervoși superiori și că, după cum observă J. Stamler, „predispoziția pentru ateroscleroză merge mînă în mînă cu predispoziția pentru boala tromboembolică", ambele fiind rare la cei care consumă cantități mici de grăsimi. Toate acestea sînt fapte care constituie o punte de legătură între cele două teorii patogenetice expuse.

Cercetările privind fibrinoliza în ateroscleroză au dus la unele încercări de terapie fibrinolitică a acestei boli.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al V-lea

Noţiuni de biochimie a aterosclerozei

Conţinutul în lipide totale al serului este de aproximativ 600—700 mg.%. Din acestea, triglicéridele (grăsimi neutre) reprezintă 40—160 mg%, fosfolipidele 150—280 mg%, iar colesterolul total 150—200 mg%. O cantitate mică de acizi graşi (10—30 mg%) se găseşte sub formă de acizi graşi liberi. Restul de aproximativ 300 mg% acizi graşi formează esteri cu glicerolul în triglicéride şi fosfolipide sau cu colesterolul, care este esterificat cu astfel de acizi graşi în proporţie de 70%.

Dar lipidele sînt insolubile în apă. Ele nu pot fi transportate prin plasmă decît fie sub formă de chilomicroni, care dau aspectul lactescent al plasmei (normal după un prînz bogat în grăsimi, dar patologic *à jeun)* şi care sînt formaţi din grăsimi de provenienţă alimentară, constînd în cea mai mare parte în trigliceride, ajunse în sînge prin căile limfatice ; fie sub formă de acizi graşi liberi legaţi de proteine ; fie, în sfîrşit, sub formă de lipoproteine, conţinînd întreaga

Scanned with OKEN Scanner

cantitate de colesterol, trigliceride şi fosfolipide din sîngele recoltat *à jeun.*

În afară de dozarea lipemiei totale, de un interes practic deosebit pentru ateroscleroză sînt colesterolul, fosfolipidele, trigliceridele şi lipoproteinele. În ultimii ani se acordă o atenţie deosebită acizilor graşi liberi.

Colesterolul are o sursă exogenă (alimentară) şi una endogenă (prin sinteză), mai ales în ficat, dar orice celulă din organism îl poate sintetiza din acetatul activ provenit din hidraţi de carbon, lipide şi proteine. Prima sursă furnizează 200—800 mg zilnic, iar ultima 1 500—2 000 g zilnic. Absorbţia lui intestinală este favorizată de grăsimile alimentare şi de bilă. Din aceste motive, cercetările terapeutice se îndreaptă nu numai spre diminuarea aportului alimentar al colesterolului, ci şi spre scăderea sintezei, a resorbţiei intestinale şi a creşterii eliminării lui (1—2 g zilnic prin bilă, sub formă de acizi biliari, din care o parte se reabsoarbe, dar 300—600 mg se elimină prin fecale).

La şobolani, excesul de colesterol alimentar inhibă, iar scăderea lui favorizează sinteza hepatică a colesterolului. Această componentă a reglării homeostaziei colesterolului pare să facă inutilă, ba chiar dăunătoare, restricţia lui alimentară. Dar spre deosebire de ceea ce se întîmplă la acest animal, la om contribuţia ficatului la sinteza colesterolului este mult mai mică.

Colesterolemia se pare că este influenţată prea puţin de colesterolul alimentar. Ea depinde însă în măsură mare de natura alimentului care conţine colesterolul. Astfel, la un conţinut egal

Scanned with OKEN Scanner

din acest steroid, oul de pinguin face să crească mai puţin colesterolemia decît oul de găină. După cum s-a amintit la capitolul al III-lea („Grăsimi", subcapitolul „Argumente clinice"), nivelul colesterolemiei depinde nu numai de conţinutul grăsimilor alimentare, ci şi de calitatea lor ; grăsimile saturate cresc colesterolul seric, iar cele nesaturate îl scad.

Din cele de mai sus reiese complexitatea mecanismului de reglare a colesterolemiei, care depinde de conţinutul şi calitatea grăsimilor alimentare, de natura alimentului în care este încorporat colesterolul, de sinteza lui în organism, de catabolizarea, absorbţia şi eliminarea lui. Dereglarea oricăruia dintre aceşti factori poate duce la o tulburare a metabolismului lipidic. Astfel este dată posibilitatea existenţei unei hipercolesterolemii, la un individ cu dietă echilibrată, sau a colesterolemiei normale, la unul cu dietă bogată în lipide.

Fosfolipidele sînt puţin influenţate de aportul exogen, deoarece ele provin, în cea mai mare parte, din sinteza endogenă, mai ales la nivelul ficatului, printr-un proces de fosforilare a trigliceridelor. Ele conţin acizi graşi nesaturaţi şi o bază azotată (colină sau colamină). Fiind solubile în apă, ele sînt uşor utilizabile ca sursă energetică.

Menţinerea în stare solubilă a colesterolului în plasmă şi deci împiedicarea depunerii sale în artere se datoresc prezenţei fosfolipidelor în proporţie de circa 30% din totalul lipidelor sanguine. În condiţii normale, raportul colesterol-fosfolipide este de 1, în timp ce la ateroscleroşi

Scanned with OKEN Scanner

el depăşeşte această cifră. Plasma hiperlipemică este menţinută clară, dacă raportul normal colesterol-fosfolipide nu este alterat, în timp ce plasma normolipemică devine lactescentă, dacă acest raport creşte prin adăugarea de lecitinază. Unele tratamente vizînd starea fizică a lipidelor (detergenţi) inhibă ateroscleroza experimentală.

Trigliceridele, formate cu acizi graşi nesaturaţi cu indice iodic ridicat, se găsesc mai ales în vegetale şi peşte, iar cele cu acizi graşi saturaţi, cu indice iodic scăzut, în ţesuturile şi laptele animalelor terestre. Primele scad, iar ultimele cresc lipidele serice şi colesterolul. Trigliceridele saturate sînt considerate aterogene.

Cercetări recente (1965) făcute pe aortă şi coronare de om au demonstrat influenţa netă a acizilor graşi nesaturaţi din dietă asupra compoziţiei leziunilor aterosclerotice. Astfel, în trigliceridele, esterii colesterolului şi fosfolipidele din plăcile aterosclerotice ale celor care au urmat o dietă conţinînd grăsimi formate în majoritate din acizi graşi nesaturaţi se găseşte mai mult acid linoleic decît la cei alimentaţi cu lipide conţinînd în cea mai mare parte acizi graşi saturaţi.

După unii, creşterea *à jeun* a trigliceridelor serice peste valorile normale constituie un indice de ateroscleroză mai fidel ca hipercolesterolemia.

La capitolul al III-lea s-a arătat rolul glandelor endocrine şi al sistemului nervos în mobilizarea şi metabolismul grăsimilor, iar în capitolul al IV-lea s-a amintit rolul echipamentului

Scanned with OKEN Scanner

enzimatic al pereților arteriali în scindarea lipidelor aterogene.

Lipoproteinele sînt lipide legate de proteine și constituie forma transportabilă prin ser a diverselor grăsimi din ficat spre celelalte organe și țesuturi. În ser, lipidele nu există ca atare, ci numai legate chimic de proteine.

La electroforeză, ele migrează cu α_1- și cu β_1-globulinele, de unde denumirea lor de α_1-și β_1-lipoproteine. Primele sînt în proporție de 25—35%, iar ultimele de 65—75% din totalul lipoproteinelor. α-liporoteinele, stabile și greu disociabile, conțin 25—30% din colesterolul total din plasmă, iar raportul colesterol-fosfolipide este de 0,5. β-lipoproteinele, mai puțin stabile și mai ușor disociabile, conțin restul colesterolului total din sînge. Raportul colesterol-fosfolipide în fracțiunea β-lipoproteinică este peste 1. Din cele spuse mai sus cu privire la fosfolipide, la starea fizică a colesterolului și la raportul colesterol-fosfolipide, reiese că această ultimă fracțiune lipoproteică este aterosclerogenă. Într-adevăr, proporția ei față de α-lipoproteine crește cu vîrsta la ateroscleroși și la cei care au făcut infarct miocardic, putînd ajunge pînă la 100%.

Acizii grași liberi au fost amintiți la capitolul al IV-lea („Sistemul nervos"). Deși reprezintă numai 5% din totalul acizilor grași din plasmă, rolul lor în metabolismul lipidic este mare, deoarece au un *turnover* rapid. Valorile lor în plasmă reprezintă intensitatea mobilizării lor din țesutul grăsos spre organe și restul țesuturilor. Sinteza lor endogenă scade prin diminuarea valorii calorice a alimentației. Studiul rolului acizilor grași

Scanned with OKEN Scanner

în geneza aterosclerozei este încă abia la începutul său.

Din cele expuse se deduce că „dislipidemia" din ateroscleroză sau „sindromul biochimic al aterosclerozei" se caracterizează prin modificările valorilor uneia sau a mai multor componente ale lipidelor serice şi prin alterarea unor raporturi dintre ele. La această stare se poate ajunge prin căi diferite, care se combină între ele: alimentaţie, sinteză endogenă, diminuarea lipolizei (prin deficit enzimatic etc.), mobilizare, absorbţie intestinală şi eliminare.

Aceste fapte întăresc şi lărgesc sfera concepţiei metabolice a etiologiei aterosclerozei, care nu trebuie privită numai prin prisma alimentaţiei.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al VI-lea

Noţiuni de clinică a aterosclerezei

În cele ce urmează vom vorbi numai de trei aspecte ale clinicii aterosclerozei.

A. Ateroscleroza în sine nu este o boală în sensul clinic al cuvîntului ci, după cum afirmă, printre alţii, şi E. Lauda, un concept anatomopatologic, atît timp cît, localizată pe vasele mari (aortă etc.), nu produce un deficit de irigaţie a unui viscer sau ţesut. Ea devine o boală din momentul în care, datorită leziunilor aterosclerotice, lumenul unor vase diminuă sau se trombozează, apărînd astfel tulburări funcţionale sau şi modificări structurale în diverse organe sau ţesuturi. Manifestările clinice ale aterosclerozei sînt deci acelea ale teritoriului ischemiat (insuficienţă circulatoare cerebrală, boală coronariană, claudicaţie intermitentă etc.). Scoase din contextul clinic, ele nu se disting de cele datorite altor vasculopatii obliterante (lues, trombangeită Winiwarter-Bürger etc.). Clinicii şi laboratorului le incumbă recunoaşterea naturii lor aterosclę-

Scanned with OKEN Scanner

rotice. Descrierea lor nu își are locul în această lucrare.

Totuși, credem că nu este lipsită de interes practic cunoașterea unui tablou clinic complex (pe care îl redăm mai jos, după autorul citat), format din simptome de împrumut ale unor organe ușor lezate de procesul ateroscleros, îndeosebi creier, coronare și mezentere. Este vorba de indivizi mai mult sau mai puțin înaintați în vîrstă sau în curs de îmbătrînire, care se plîng de scăderea capacității de muncă intelectuală, diminuarea memoriei pentru evenimentele relativ recente, schimbarea caracterului, povestirea repetată a acelorași fapte, irascibilitate, explozii agresive nemotivate și neașteptate, totodeauna convinși de adevărul celor afirmate de ei și de justețea atitudinilor lor (Rechthaberei), care nu posedă simțul autocriticii, prezintă amețeli, insomnie, ușoară dispnee de efort, algii precordiale, balonări postalimentare etc. Acest sindrom clinic are meritul de a atrage atenția medicului asupra unui substrat ateroscleros posibil.

B. O caracteristică a aterosclerozei este evoluția sa ondulantă, în sensul că, la unii bolnavi, faze de progresiune alternează cu faze de regresiune pe planurile, clinic, biochimic și anatomopatologic.

Observațiile prelungite, clinice și de laborator, ale unor bolnavi (unele extinse pe o perioadă de 6 ani) ne-au permis să înregistrăm asemenea evoluții ondulante. În faza de progresiune, apariția sau accentuarea simptomatologiei clinice (fenomene cerebrale, anginoase etc.) se însoțesc de apariția sau accentuarea dislipidemiei ; în faza

Scanned with OKEN Scanner

de regresiune, manifestările clinice şi cele de laborator regresează mai mult sau mai puţin paralel. Fazele de progresiune apar, uneori, fără cauze aparente sau se datoresc alimentaţiei bogate în grăsimi saturate, tulburărilor endocrine, condiţiilor de *stress* psihic etc. Faza de regresiune se poate instala, de asemenea, în aparenţă spontan sau după prescrierea unor măsuri terapeutice. B. W. Ilinski a pus în evidenţă infiltraţii lipidice recente la bolnavii care au sucombat în timp ce aveau dislipidemie şi leziuni preponderent sclerotice, la cei la care, înainte de deces, valorile lipidelor serice au fost normale. Există cercetări anatomopatologice care arată că infiltraţiile grăsoase repetate ale arterelor (vezi cap. II, subcapitolul „Aspect microscopic") corespund, pe plan histologic, fazelor progresive (clinice şi de laborator) amintite, în timp ce în cursul fazelor regresive are loc o resorbţie (o „spălare") a lipidelor ; rămîne însă reacţia fibroasă pe care acestea au provocat-o.

Acestea sînt faptele pentru care, cel puţin la o parte dintre bolnavi, dislipidemia poate fi considerată ca un test de activitate clinică şi anatomică a procesului ateroscleros.

Recunoaşterea fazelor de progresiune prezintă o importanţă deosebită, deoarece în cursul lor se produce o bună parte a complicaţiilor vasculare ale aterosclerozei (infarcte etc.) şi pentru că ele pot fi influenţate prin măsuri terapeutice.

C. Pentru individualizarea tratamentului este necesară cunoaşterea stadiilor evolutive ale aterosclerozei. Există numeroase clasificări ale evoluţiei acestei boli, bazate pe diverse criterii (ana-

Scanned with OKEN Scanner

tomopatologice etc.). Clasificarea propusă de noi, temporară şi incapabilă să cuprindă întreaga realitate clinică (întocmai ca orice altă clasificare), are avantajul de a fi una pur clinică şi, deci, este la îndemîna practicianului pentru stabilirea gradului de dezvoltare a bolii şi aplicarea tratamentului într-un caz dat.

În stadiul I, umoral, preclinic, singura manifestare a bolii este dislipidemia, în absenţa oricărei simptomatologii clinice (funcţională sau organică). Prin aceasta nu se neagă posibilitatea existenţei unor leziuni aterosclerotice în acest stadiu, dar ele nu determină nici o tulburare funcţională sau organică decelabilă cu mijloacele actuale de explorare rutinieră. Tot aşa după cum primele două stadii ale reumatismului acut — angina streptococică şi sindromul postanginos (clasificarea lui Griffith) — nu reprezintă propriu-zis această boală, ci doar un potenţial evolutiv spre ea, primul stadiu, latent, preclinic, al aterosclerozei, după clasificarea noastră, reprezintă un risc mărit de a face această boală. El este reversibil cînd cauzele care l-au produs dispar sau prin mijloace terapeutice simple (regim dietetic, cultură fizică medicală etc.), de unde importanţa depistării lui pentru profilaxia acestei boli.

În stadiul al II-lea, clinic manifest, distingem două faze evolutive :

a) Faza funcţională, în care, pe lîngă dislipidemie, există un sindrom nevrotic, îndeosebi cu manifestări cardiovasculare, ameţeli, cefalee, tulburări de vedere etc., dar examenele clinic şi de laborator nu relevă leziuni organice. Întocmai ca

Scanned with OKEN Scanner

în stadiul I, în această fază funcţională a stadiului al II-lea singura examinare importantă pentru diagnosticul aterosclerozei este cea biochimică (dislipidemia).

b) Faza organică, în care, alături de manifestările amintite, examinările curente evidenţiază leziuni arteriale aterosclerosase (cerebrale, coronariene, periferice etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al VII-lea

Tratament

Etiologia şi patogeneza aterosclerozei sînt mult discutate. Numeroşi factori endo- şi exogeni au fost incriminaţi ca fiind răspunzători de producerea bolii. Un număr la fel de mare de ipoteze asupra etiologiei au fost lansate. Mecanismul de producere a bolii este şi el mult controversat. Se înţelege deci de ce, în problema tratamentului aterosclerozei există numeroase „remedii" aproape pentru fiecare factor şi mecanism implicat în producerea bolii.

După cum s-a subliniat în capitolul anterior, nu se poate nega valoarea şi rolul pe care fiecare dintre factorii cercetaţi îl are, în anumite cazuri şi în anumite condiţii, în producerea aterosclerozei ; totuşi, a nu face o selecţionare, o ierarhizare a acestora în terapia bolii echivalează cu dezorientarea şi descurajarea. Din mulţimea de remedii care apar, din ce în ce mai numeroase, din ce în ce „mai la modă", „mai noi" şi „mai dovedite", medicul nu ştie pe care să îl prefere, cu care să lucreze. Mai mult, medicul

practician, nefiind avizat și neavînd experiență cu fiecare nou medicament, de obicei îi acordă credit de îndată ce acesta a apărut pe piață. Or, lansarea unui nou medicament se face de multe ori după o relativ prea scurtă experimentare clinică. De obicei, primele articole care apar în legătură cu noul produs îi sînt favorabile (în mare parte cercetările fiind subvenționate de casele de medicamente respective). După o perioadă de „optimism", de „rezultate bune", urmează perioada de „pesimism", cînd, în literatură, apar articole critice care semnalează și eșecurile drogului sau atrag atenția asupra efectelor nedorite, toxice, secundare, colaterale. Continuarea cercetărilor, în special prin metoda *placebo*, face ca abia după această etapă să fie cunoscute relativ bine valoarea, indicațiile și contraindicațiile noului produs. Multe, foarte multe din drogurile noi nu au reușit să treacă de această etapă, sau, dacă au trecut, multe dintre ele s-au dovedit atît de „slabe", încît abia de mai rezistă pe ici pe colo, prin unele reviste, reclame sau agende medicale. Relativ puține totuși își consolidează locul în arsenalul terapeutic și pot fi utilizate în practica medicală. Informarea medicului devine absolut necesară și în acest domeniu. Este necesară, dar nu ușor de realizat. În sprijinul lui vin o serie de tratate (cu completare anuală), monografii pe probleme de terapeutică, manuale, reviste medicale consacrate tratamentului actual sau chiar forme editoriale speciale cum ar fi *Drugs of choise*, în S.U.A. și colecția „Cum tratăm", la noi în țară.

Scanned with OKEN Scanner

Îmbogăţirea continuă a cunoştinţelor cu privire la etiologia şi patogenia aterosclerozei, ca şi sporirea permanentă a mijloacelor medicamentoase de tratament al bolii constituie o realitate căreia medicul practician trebuie să-i facă faţă. La rezolvarea acestei probleme se poate ajunge numai printr-o gîndire terapeutică corectă. Aceasta înseamnă capacitatea de a alege din mulţimea de droguri existente pe piaţă pe cele cu adevărat eficiente. Dacă există o ierarhizare a factorilor etiologici, trebuie să existe şi o ierarhizare a mijloacelor terapeutice. Axarea planului de tratament pe datele etiopatogenice reprezintă singura cale de urmat. Or, după cum s-a arătat, deoarece nu există formulă etiologică unică în ateroscleroză, complexul etiologic şi ierarhizarea factorilor individualizîndu-se, tot aşa şi în terapeutică, nu există formulă unică de tratament, ci, în fiecare caz în parte, există o anumită ierarhizare a factorilor terapeutici, proprii cazului dat. Această individualizare etiologică şi terapeutică nu trebuie însă interpretată ca fiind datorită inexistenţei unor factori comuni în producerea bolii. Astfel de factori există şi pe baza acestora şi a mecanismului lor de acţiune se pot sesiza unele principii de bază ale tratamentului.

Prin prisma cercetărilor experimentale, clinice şi epidemiologice, se poate afirma azi că anumiţi factori etiologici sînt prezenţi în istoria clinică a majorităţii cazurilor de ateroscleroză. Printre aceştia se notează : predispoziţie ereditară, alimentaţia bogată caloric şi/sau lipidic, activitatea profesională şi sedentarismul, hipercolesterolemia şi tulburarea în activitatea fibri-

Scanned with OKEN Scanner

nolitică. La producerea bolii participă, în principal, lipidele plasmatice, peretele vascular şi activitatea fibrinolitică la nivelul de contact dintre acestea. Reiese că, sub aspect terapeutic, atenţia şi atacul trebuie îndreptate, în general, înspre aceşti factori. Se poate deci spune că în domeniul aterosclerozei, *principiile generale* care stau azi la baza tratamentului sînt :

— prevenirea şi combaterea bolilor, precum şi corectarea factorilor care antrenează tulburări metabolice care au ca rezultat principal dislipidemia ;

— prevenirea şi tratamentul bolilor şi înlăturarea factorilor care duc la tulburări morfologice şi funcţionale ale peretelui arterial ;

— prevenirea şi tratamentul tulburărilor în echilibrul factorilor pro- anticoagulanţi şi în activitatea fibrinolitică.

Aceste principii generale reprezintă în fond baza etiologică şi patogenetică a tratamentului. Obiectivul urmărit constă în prevenirea, vindecarea sau cel puţin ameliorarea clinică a bolii. Rezultatele lui depind, în mare măsură, de etapa de evoluţie a bolii în care el este aplicat, de prezenţa şi felul complicaţiilor apărute. O dată cu apariţia leziunilor vasculare obstructive, a complicaţiilor bolii (tromboze) rezultatele sînt tot mai reduse şi sîntem nevoiţi să facem apel şi la alte mijloace de tratament, adresate în fond tulburărilor de circulaţie de la nivelul diverselor organe şi ţesuturi, precum şi complicaţiilor care pot surveni. Cu acestea se completează cadrul liniilor generale din care trebuie alcătuit planul terapeutic al aterosclerozei.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru îndeplinirea obiectivului urmărit, în conformitate cu principiile directoare ale tratamentului, ne stau azi la dispoziţie o serie de *mijloace terapeutice*. După cum am văzut, pînă în prezent, nu există mijloace specifice, cu efecte sigure, profilactice şi curative, în toate cazurile, ceea ce explică marea şi bogata gamă de droguri şi procedee folosite în acest scop. Multe dintre acestea sînt încă în studiu şi necesită cercetări ulterioare. În cele ce urmează vom insista asupra acelora a căror acţiune favorabilă a fost demonstrată cel puţin în parte ; vom aminti doar pe acelea a căror eficienţă este discutată sau încă în curs de cercetare şi pe multe dintre ele le vom ignora.

În lumina experienţei colectivului nostru şi în baza numeroaselor date din literatură, considerăm că realizarea principiilor generale de tratament se face azi prin următoarele mijloace :

1. *Tratament general,* cu măsuri privind tratamentul igienic, tratamentul dietetic şi cultura fizică medicală.

2. *Tratament medicamentos* adresat :
   - — tulburărilor metabolice (dislipidemiei) ;
   - — tulburărilor de coagulare ;
   - — peretelui vascular ;
   - — tulburărilor de circulaţie (particularităţile tratamentului diverselor localizări ale aterosclerozei).

3. *Tratament fizio-balnear.*

În materie de tratament este cazul să mai insistăm asupra a două probleme :

Aprecierea rezultatelor terapeutice este relativ dificilă, din cauză că pînă

Scanned with OKEN Scanner

în prezent nu există metode convenabile, exacte, prin care să se poată determina prezența afecțiunii, gradul leziunilor, starea de progresiune sau de involuție a bolii. De aceea, în aprecierea rezultatelor trebuie să se țină seama de o serie de elemente clinice și de laborator. Mare valoare capătă observația de durată, factorul timp devenind un element esențial, indispensabil, în aprecierea rezultatelor. Schimbările în evoluția aterosclerozei nu se produc brusc (cu excepția accidentelor trombotice), nici spontan și nici în urma tratamentului. De aceea, în aplicarea unor măsuri terapeutice se cere răbdare atît din partea pacientului, cît și din partea medicului curant. Abandonarea mijloacelor de tratament pe motiv că „nu s-au obținut rezultate" în cîteva zile sau săptămîni nu este justificată. Această atitudine nu corespunde principiilor tratamentului, duce la nihilism terapeutic, la pesimism și la goana după noi și noi droguri.

Individualizarea tratamentului trebuie înțeleasă în legătură cu factorii cauzali și/sau de risc ai fiecărui caz în parte, în legătură cu faza de evoluție și cu localizarea predominantă a bolii, cu existența sau nu a complicațiilor, cu reactivitatea individuală și cu indicațiile sau riscurile pe care diferitele droguri le au în fiecare caz dat.

La baza unui tratament corespunzător stă deci un diagnostic clinic și de laborator complet, individualizat. Alegerea agenților terapeutici se face avînd în vedere, pe de o parte, acest diagnostic etiopatogenetic și clinic individualizat, și, pe de altă parte, proprietățile (calitățile) tera-

Scanned with OKEN Scanner

peutice ale diverselor mijloace de tratament utilizate.

În lumina celor prezentate, reiese că nu poate fi vorba într-un caz dat, de un plan terapeutic rigid, ci de un plan terapeutic precis în liniile sale generale, dar elastic în privința utilizării, în diversele etape, a mijloacelor terapeutice cele mai corespunzătoare.

În cele ce urmează vom expune, în ordinea amintită mai sus, mijloacele generale de tratament, care se aplică în toate cazurile de ateroscleroză, indiferent de localizarea ei. În cadrul mijloacelor medicamentoase vom prezenta și particularitățile tratamentului, în funcție de localizarea bolii, de manifestarea ei clinică predominantă (cerebrală, coronariană, mezenterică și periferică). Nu ne vom ocupa de tratamentul complicațiilor care, prin specificul lor, ar depăși obiectivele volumului de față.

Tratamentul general

După cum s-a arătat în capitolul referitor la etiopatogenie, în producerea aterosclerozei un rol deosebit îl are tulburarea ivită în raportul dintre acuplarea de substanțe energetice prin alimentație, pe de o parte, și consumul de energie, pe de altă parte. Un consum crescut de alimente, cu un total caloric care întrece nevoile energetice ale organismului în acțiune, duce, cu timpul, la acumularea acestora în depozite, în special sub formă de grăsime. Grăsimile au calitatea de a

Scanned with OKEN Scanner

înmagazina pe gram de două ori mai multe calorii decît celelate principii alimentare. Procesul de lipogeneză are loc la nivelul ficatului și mai ales la nivelul țesutului adipos. Zi de zi, lună de lună și an de an, acumularea depozitelor de grăsime asigură organismului rezerve energetice cu mult peste nevoile lui. Acest surplus, înmagazinat și mobilizat sub diverse forme de grăsimi, reprezintă însă în același timp, în majoritatea cazurilor, un factor de seamă în producerea bolii. Aspectul devine cu atît mai evident, cu cît mobilizarea grăsimii în circulație înspre și dinspre depozitele de grăsime și ficat depășește capacitatea organismului de a o metaboliza corespunzător. Sistemele lipoprotein-lipazei și de clarifiere sînt inhibate, devin insuficiente, iar activitatea fibrinolitică este încetinită. Rezultă hiperlipemie, hipercolesterolemie, cu infiltrarea acestora în intima arterelor și producerea plăcii ateromatoase.

Realizarea unui echilibru între consumul și aportul energetic al organismului, pe toată durata dezvoltării lui, este de mare importanță. În perioada copilăriei, necesitățile energetice ale organismului reclamate de procesul de creștere-dezvoltare și de activitate sînt relativ mari. Ele sînt îndeobște asigurate prin alimentație. Numai în rare cazuri, la indivizi cu anumite boli endocrine, metabolice sau cu predispoziție ereditară, se realizează un excedent de substanțe energetice, exprimat sub forma acumulării de țesut grăsos.

După vîrsta de 20 de ani, cînd în general procesul de creștere-dezvoltare a organismului

Scanned with OKEN Scanner

s-a încheiat, necesităţile energetice sînt proporţional mai mici, ele fiind dictate de necesităţile metabolismului de bază şi de activitatea organismului. Tot în această etapă, în general, indivizii îşi au rezolvată problema existenţei sociale proprii şi prin aceasta şi alimentaţia corespunzătoare. Raportul dintre consumul şi aportul energetic despre al cărui echilibru aminteam anterior este reprezentat deci, pe de o parte, de activitatea organismului şi, pe de altă parte, de alimentaţie. Ruperea acestui echilibru se poate face atît prin una din cele două componente, respectiv sedentarism — supraalimentaţie, cît mai ales prin asocierea lor. Repercusiunea acestui dezechilibru care începe în jurul vîrstei de 20 de ani se manifestă clinic relativ tîrziu, şi anume, în general, după vîrsta de 40 de ani. În această perioadă se realizează însă progrese serioase în procesul de îmbolnăvire, leziunile vasculare devin avansate, astfel încît de o involuţie totală a procesului în această etapă nu mai poate fi vorba. Suferinţa vasculară, atît de frecventă după vîrsta de 40—45 de ani, îşi are deci rădăcinile în perioada adolescenţei. Problema asigurării echilibrului între necesităţile energetice ale organismului şi aportul de calorii are deci o deosebită importanţă profilactică şi curativă.

Măsurile terapeutice care vizează acest echilibru metabolic cuprind prescripţiile prin care se reglementează activitatea fizică şi cea intelectuală, se stabilesc normele optime de viaţă şi de muncă şi se precizează regimul alimentar care trebuie urmat. Acestea constituie profilaxia şi tratamentul igienic şi dietetic al aterosclerozei. Căutînd

Scanned with OKEN Scanner

să menţină organismul într-o stare de echilibru funcţional, favorizînd procesele de vindecare şi de compensare, tratamentul igienic şi dietetic, în sensul mecanismului prin care acţionează, este un tratament general. Acţiunea sa este generală, nespecifică, antrenînd în procesul de sanogeneză marile sisteme de coordonare şi control ale întregului organism.

Rolul exerciţiilor fizice în păstrarea sănătăţii este binecunoscut încă din antichitate. La romani exista un adevărat ceremonial dedicat exerciţiilor fizice. Amintim aci că şi personajul Zadig al lui Voltaire a reuşit, prin jocul cu mingea, să-l facă sănătos pe obezul negustor Ogul : „Ai jucat mingea şi ai fost cumpătat... Eşti totdeauna sănătos, dacă eşti cumpătat şi lucrezi. Meşteşugul de a ţine împreună necumpătarea şi sănătatea este un meşteşug tot aşa de himeric, ca şi piatra filozofală“ (*Voltaire* — Opere, vol II, Bucureşti, 1959).

Tratamentul igienic şi dietetic reprezintă, în ateroscleroză, fundamentul oricărui plan terapeutic. Dacă în domeniul tratamentului se poate vorbi de un oarecare acord între diverşii cercetători cu privire la mijloacele terapeutice de aplicat, apoi acesta se referă numai la măsurile de reglementare a condiţiilor de viaţă şi alimentaţie.

a) Tratamentul igienic

Cuprinde măsurile ce trebuie luate cu privire la reglementarea condiţiilor de viaţă şi de muncă, a activităţii fizice şi/sau intelectuale. Normele

Scanned with OKEN Scanner

după care se face indicarea acestor măsuri sînt :

— respectarea unui program de lucru cu număr normal sau redus de ore, după stadiul de evoluţie a bolii ;

— asigurarea orelor de odihnă ;

— evitarea sedentarismului.

Este foarte importantă alternarea raţională a muncii cu odihna, a muncii intelectuale cu cea fizică, înlăturarea suprasolicitărilor îndelungate şi/sau excesive.

În stadiul preclinic al bolii nu se recomandă o reducere a numărului de ore de muncă. În stadiul clinic manifest şi/sau al complicaţiilor însă, numărul orelor de muncă trebuie redus, locul de muncă de multe ori schimbat şi, în cele din urmă, se recomandă pensionarea bolnavului.

Numărul orelor de odihnă necesare pentru refacerea organismului variază în diversele faze de evoluţie a bolii. De unde în stadiul preclinic sînt suficiente 8—9 ore de somn şi 1—2 ore de odihnă după-masă, în stadiul clinic manifest şi/sau al complicaţiilor numărul acestora creşte la 10—12 ore, plus respectivele 2—3 ore după-masă. Prin ore de odihnă se înţelege nu numai somnul propriu-zis, ci şi odihna în fotoliu, ascultînd muzică, citind sau purtînd discuţii plăcute etc.

De mare importanţă sînt şi micile activităţi fizice, recomandate celor cu profesiuni cu activitate predominant intelectuală. Efectul binefăcător al plimbărilor în aer liber, al muncii fizice în casă, curte sau grădină se datoreşte favorizării procesului de degradare şi ardere a

Scanned with OKEN Scanner

grăsimilor contribuind prin aceasta la împiedicarea acumulării lor în țesuturi și vase. Mai mult chiar, prin efort fizic se îmbunătățește și activitatea fibrinolitică, realizînd un bun efect protector nu numai împotriva aterosclerozei, ci și împotriva accidentelor vasculare trombotice. Date fiind deosebitele efecte pe care efortul fizic le are asupra metabolismului lipidic și asupra procesului de coagulare și fibrinoliză, considerăm că efortul fizic științific indicat și dozat, adică cultura fizică medicală, are un deosebit rol în tratament. În consecință, i-am dedicat un paragraf aparte.

Pe linia tratamentului igienic se înscriu și măsurile luate pentru fortificarea organismului, sporirea rezistenței lui fizice și neuro-emoționale. În acest sens, se indică practicarea sportului (alpinism, tenis de cîmp, înot, volei, gimnastică liberă etc.), a jocurilor în aer liber, concedii în stațiuni balneo-climaterice, cu aplicarea diverselor proceduri menite să stimuleze reactivitatea organismului (vezi și subcapitolul respectiv.)

b) Cultura fizică medicală

Datele culese de cercetări epidemiologice arată că ocupațiile care se caracterizează printr-o activitate fizică susținută (muncitori manuali, muncitori agricoli) prezintă un procent mai scăzut de morbiditate și mortalitate prin cardiopatie aterosclerotică decît ocupațiile caracterizate printr-o activitate predominant intelectuală. În general, la primele, nivelul colesterolului seric este relativ scăzut, chiar la o alimentație caloric abundentă.

Scanned with OKEN Scanner

Mai mult, cercetări făcute pe indivizi tineri, în a căror alimentaţie caloriile şi grăsimile erau bogat reprezentate, au demonstrat că atît timp cît se efectua efort fizic susţinut nivelul colesterolului seric nu a crescut. Este cazul să semnalăm însă şi constatările făcute pe grupe de populaţie din S.U.A., Suedia, Finlanda, cu un consum mare de grăsimi, la care, efortul fizic singur nu a produs scăderi semnificative ale colesterolului seric. Noi am semnalat un alt aspect, şi anume că în condiţii de alimentaţie echilibrată şi nivel normal al colesterolului seric efortul fizic nu produce o scădere a acestuia sub valorile lui normale. Se poate trage concluzia, că efortul fizic este un mijloc de mare importanţă în profilaxia aterosclerozei şi valoros în tratamentul stadiilor precoce ale bolii. Rolul său este limitat cînd alţi factori aterogeni acţionează concomitent. Efortul fizic are un efect reglator asupra metabolismului lipidic. Prin efort fizic se produce o excitare fiziologică a funcţiei inimii, cu îmbunătăţirea irigaţiei miocardului ; se ameliorează faza de oxidoreducere şi asimilare a metabolismului fibrei miocardice. Prin influenţe vegetative şi umorale se mobilizează funcţiile de rezervă ale aparatului cardio-vascular : creşte viteza de circulaţie, creşte lumenul capilarelor, se deschide reţeaua capilară de rezervă. Concomitent sînt antrenaţi şi factorii extracardiaci care influenţează circulaţia : ameliorarea respiraţiei, contracţia ritmică şi relaxarea musculară, mişcările din articulaţii etc. În plus, sînt

Scanned with OKEN Scanner

prezente şi efectele metabolice notate mai sus cu privire la metabolismul substanţelor grase.

Formele de aplicare a exerciţiilor fizice sînt multiple şi variază după stadiul bolii, după individ. În general, în profilaxia şi tratamentul aterosclerozei se aplică: gimnastica igienică, gimnastica curativă, jocurile sportive, cura de teren şi turismul, masajul şi ergoterapia.

1. **Gimnastica igienică,** gimnastica de înviorare cum este foarte plastic denumită în lumea laică, se face dimineaţa, în aer liber sau într-o cameră cu ferestrele deschise. Durează 10—15 minute şi cuprinde trei părţi:

— partea introductivă, 1—3 minute, constă în mers şi alergat în ritm diferit, cu mişcări ale mîinilor, cu respiraţie reglată în funcţie de ritmul mişcărilor;

— partea principală, 7—9 minute, constă în exerciţii pentru corp şi extremităţi în diferite combinaţii, în raport cu axele principale ale mişcărilor în articulaţii (flexie, deflexie, rotaţie, întindere, sărituri, flotaţie, folosirea de aparate — extensor, greutăţi etc.);

— partea de încheiere, 2—3 minute, cuprinde mers cu pas alternativ, ritm moderat cu destinderea muşchilor centurii scapulare, exerciţii de respiraţie combinate cu mişcări ale trunchiului şi ale braţelor.

2. **Gimnastica curativă** se aplică după diferite scheme alcătuite de profesorul de cultură fizică medicală, în colaborare cu medicul curant. Ea se individualizează după starea bolnavului, gra-

Scanned with OKEN Scanner

dul tulburărilor, etapa de evoluție a bolii, după gradul său de antrenament etc. Se practică în săli sau terenuri special amenajate. Exercițiile mai simple care nu necesită aparatură sportivă se pot practica și la domiciliu, în curte sau grădină. Gimnastica curativă se aplică individual sau în grupe, în ședințe de 30—45 de minute, zilnic sau de patru ori pe săptămînă. Ședințele vor cuprinde o parte introductivă, una principală și alta de încheiere (vezi schema de mai sus). Efortul general va fi de grad mediu, cu maximum de intensitate la mijlocul programului. Se vor folosi exerciții care să cuprindă consecutiv diferitele grupe musculare, exerciții cu mingea, cu mingea medicinală, cu bastoane și la spaliere. Se pune accent pe raportul de 1/4 și de 1/5 între exercițiile de respirație față de restul exercițiilor. Ședințele se încheie cu jocuri cu mingea. distractive și cît mai atrăgătoare.

Gimnastica curativă are un caracter temporar. Ea se aplică pînă la obținerea rezultatelor și, în continuare, acestea sînt menținute prin celelalte mijloace ale culturii fizice medicale care se pot aplica și individual, la domiciliu. Este bine ca, periodic, profesorul de cultură fizică medicală să verifice capacitatea de efort a bolnavului și să-i dea indicațiile necesare cu privire la exercițiile fizice pe care le va urma. Revenirea periodică, la 3—4 luni, în sala de cultură fizică, pentru o perioadă scurtă, este cel mai înțelept sfat pentru controlul acestei metode.

3. **Jocurile sportive.** De mare atractivitate și eficiență, practicarea jocurilor sportive sau a unor ramuri de sport se aplică cu precădere în

Scanned with OKEN Scanner

profilaxia aterosclerozei și în faza ei preclinică. O dată cu apariția manifestărilor clinice, practicarea lor, restrînsă, se face doar cu avizul și sub supraveghere medicală. Se recomandă evitarea antrenării psiho-emoționale a bolnavilor în realizarea unor performanțe sportive, în cîștigarea de competiții. Nu victoria în jocul sportiv interesează, ci practicarea jocului în sine. Sînt permise, gradat, individualizat, elemente de atletism (sărituri, aruncări, alergări), înot, canotaj, patinaj, volei, tenis de cîmp, popice etc. Durata unei ședințe este de 30—60 de minute. Practicarea jocurilor sportive se face periodic, deseori sezonier. Se impune completarea lor, în restul timpului, cu alte forme ale culturii fizice medicale.

4. **Cura de teren și turismul.** Este cea mai comodă, plăcută, necostisitoare și răspîndită formă a culturii fizice medicale și constă în plimbări care se fac pe teren variat ca relief. Durata mersului, lungimea traseului, ritmul și pauzele de pe traseu, urcușurile etc. se dozează după starea bolnavului. Prin antrenament se obține o creștere treptată a capacității de efort. În medie, durează zilnic două ore. Se recomandă ca plimbările să se facă după-masă, între orele 18 și 20, prin locuri ferite de aglomerații, lipsite de praf și zgomot. Sînt recomandate în special plimbările prin parcuri, de-a lungul rîurilor, pe cîmp, prin păduri etc. Atunci cînd plimbările se fac zilnic, se obțin rezultate excelente, nu numai în ceea ce privește profilaxia și tratamentul aterosclerozei, cît și în privința odihnei sistemului nervos și a capacității sale funcționale. Este re-

Scanned with OKEN Scanner

comandabil ca să nu se facă întreruperi în practicarea plimbărilor.

Excursiile de la sfîrşit de săptămînă sînt şi ele binevenite. Să se ţină însă cont de faptul că ele nu pot întotdeauna şi nici suficient compensa lipsa de activitate fizică din cursul unei întregi săptămîni de muncă sedentară. De asemenea, nu este bine ca în aceste excursii să se ceară din partea organismului prea mult efort fizic (cum se întîmplă adesea). O dată cu înmulţirea mijloacelor de transport (tren, auto, avion), există tendinţa de a evita cît mai mult efortul fizic, adică mersul pe jos. Este o practică greşită. Considerăm că a dispune de mijloc de transport înseamnă, în primul rînd, a avea posibilitatea de a evada din atmosfera marilor oraşe la ţară, în mijlocul naturii. Aci, se indică practicarea de jocuri sportive, alpinism etc. Înţeles astfel, automobilismul devine un aliat preţios al culturii fizice medicale.

5. **Masajul** constă într-un ansamblu de prelucrări metodice manuale sau mecanice ale părţilor moi ale organismului, cu efecte asupra funcţionării diferitelor sisteme generale ale organismului, inclusiv mobilizarea heparinei endogene. Ca procedee manuale se folosesc : efleurajul, adică netezirea, fricţiunile, frămîntatul, rulatul, loviriile uşoare şi ritmice etc. ; ca procedee mecanice : vibraţii, rulat cu ajutorul diverselor aparate. Noi aplicăm masajul, ca prim mijloc al culturii fizice medicale, în faza acută a infarctului miocardic, aducînd o notă de tonus general, binefăcătoare pentru bolnavi. În rest, ma-

Scanned with OKEN Scanner

sajul completează celelalte mijloace ale culturii fizice medicale.

6. **Ergoterapia** sau terapia ocupațională constă în adaptarea și însușirea unor mișcări sistematizate, în sensul unei munci practice. Se aplică în special în faza complicațiilor și cu deosebire după accidente vasculare cerebrale soldate cu leziuni de focar. Constituie un bun stimulent pentru bolnav.

Rezultatele terapiei și aprecierea lor. Parțial au fost expuse în partea introductivă a acestui subcapitol. În general, cei care s-au ocupat de această problemă apreciază că *„activitatea fizică și cultura fizică medicală constituie unul dintre mijloacele importante în profilaxia și tratamentul aterosclerozei"*. În clinica noastră, Cofaru și colab. au studiat efectele culturii fizice medicale asupra simptomelor clinice, electrocardiogramei și testelor de dislipidemie la 30 de bolnavi. După 4—6 săptămîni de cultură fizică medicală s-au observat ameliorarea simptomatologiei clinice și normalizarea testelor de dislipidemie la toți cei 10 bolnavi din stadiul preclinic al afecțiunii. Din 20 de bolnavi cu angină pectorală, în 11 cazuri simptomatologia clinică a dispărut, în 7 s-a ameliorat și a persistat doar în 2 cazuri. Paralel, lipemia și colesterolemia au revenit la valori normale în 7 cazuri, iar β-lipoproteinele, în 13. ECG s-a normalizat în două cazuri. Rezultate asemănătoare a publicat și Păunescu-Podeanu și colab. prin gimnastica respiratorie, în ședințe cu o durată de 5—10 minute, de 3 ori/zi.

În concluzie, datele epidemiologice, clinice și de laborator pledează pentru un rol eficient al

Scanned with OKEN Scanner

activității fizice și al culturii fizice medicale în profilaxia și tratamentul aterosclerozei. Practicate sistematic, continuu, influențează metabolismul substanțelor grase din organism, activitatea fibrinolitică și starea sistemului neuroendocrin. Prin toate aceste efecte, prin posibilitățile largi de aplicare, activitatea fizică și cultura fizică medicală constituie un mijloc de prim rang în terapeutica și profilaxia acestei boli.

c) Alimentația

Hrana omului, în toate etapele vieții, prin numărul de calorii și calitatea acestora, trebuie să corespundă necesităților energetice ale organismului. Alimentația prea bogată, neechilibrată în privința principiilor alimentare, antrenează, într-un organism ale cărui necesități energetice sînt depășite, premisele dezvoltării tulburărilor metabolice. După cum s-a arătat, cercetările experimentale făcute pe animale de diverse specii, observațiile anatomo-clinice de lungă durată la om și studiile epidemiologice efectuate comparativ, în diverse țări și la diferite grupuri de populație, demonstrează legătura dintre alimentație și dezvoltarea și răspîndirea aterosclerozei. Cercetările menționate au arătat în special legătura dintre această boală și alimentația bogată în grăsimi animale și nivelul colesterolului seric. În acest sens, încă în 1934, la Congresul de patologie geografică ținut la Amsterdam, Anicikov a formulat această idee în felul următor : „Ateroscleroza nu este absentă la nici o rasă la care

Scanned with OKEN Scanner

colesterolul ingerat (ouă, unt, lapte) și grăsimea ingerată sînt mari. Acolo unde se constată o alimentație bogată în proteine (care în mod normal conține puțin colesterol) și unde grăsimea ingerată este puțină, ateroscleroza nu este frecventă". Cercetările făcute de atunci au permis lui Keys, în 1956, la al II-lea Congres european de cardiologie de la Stockholm, să formuleze aceeași idee astfel : „*La populațiile la care procentul dat de grăsimi din alimentație este sub 20, ateroscleroza nu este frecventă și coronaropatia este rară. La un procent de grăsimi de 30—35 din alimentație, ateroscleroza devine problema majoră de morbiditate și coronaropatia tinde să devină prima cauză de moarte la indivizi peste 40 de ani. La 40% grăsime în alimentație, coronaropatia tinde să devină o adevărată plagă, mai mare ca oricare alta din medicina modernă*". Între timp au fost publicate o serie de lucrări în care legătura dintre ateroscleroză și consumul de grăsime sau colesterol este pusă la îndoială (Moses, 1952 ; Walker, 1953 ; Gross, 1957). Aceste studii au avut meritul de a sesiza o serie de aspecte particulare în geneza aterosclerozei. Dintre acestea, cercetările lui Yudkin cu privire la rolul pe care l-ar avea în producerea aterosclerozei nu grăsimea din alimentație, ci hidrații de carbon sub forma purificată au stîrnit un deosebit interes printre medici și în lumea laică. Cu toate criticile aduse, cu toate limitările pe care unele cercetări le-au adus rolului alimentației bogate în calorii de origine lipidică în producerea aterosclerozei, cu toate incertitudinile care mai dăinuie în acest capitol important de

Scanned with OKEN Scanner

patogenie, azi, majoritatea cercetătorilor şi imensa majoritate a medicilor practicieni acordă un rol deosebit reglementării alimentaţiei, ca o măsură de prim rang în profilaxia şi tratamentul aterosclerozei. Este suficient să amintim aci poziţia pe care o are *American Council on Food and Nutritions* care, în 1965, recomandă reglementarea consumului de grăsime şi afirmă că poziţia sa în această problemă rămîne nemodificată. În tratatele moderne de cardiologie, medicină internă şi terapeutică se recomandă aceeaşi reglementare în regimul alimentar.

Prezenţa colesterolului în placa de ateroscleroză, reproducerea experimentală a bolii la animale prin alimentaţia bogată în colesterol, frecvenţa mai mare a afecţiunii la persoane şi grupuri de populaţie cu un nivel al colesterolului seric peste limitele normale au făcut ca atenţia principală — atît în patogeneza bolii, cît şi în tratamentul ei — să fie îndreptată înspre metabolismul colesterolului. Dar, tulburarea în metabolismul colesterolului, respectiv hipercolesterolemia, reprezintă numai o parte din modificările metabolismului lipidic întîlnite în ateroscleroză. Alături de hipercolesterolemie se observă hiperlipemie, hipertrigliceridemie, modificări în conţinutul lipoproteinelor serice, ale raportului colesterol/fosfolipide etc. De asemenea, se întîlnesc în grade şi cu frecvenţă variată, şi modificări ale altor metabolisme (glucidic, protidic). Analiza detaliată a acestor aspecte a fost făcută în capitolele anterioare. Aci revenim cu sublinierea că, în prezent, majoritatea cercetătorilor

Scanned with OKEN Scanner

continuă să considere că, în determinarea și propagarea în masă a aterosclerozei, rolul principal îl are colesterolul și să vadă în hipercolesterolemie un indice al bolii. Frămîntările cu privire la acest subiect au depășit de mult lumea medicală și marele public, interesat în probleme de sănătate, a preluat această problemă și o discută în presă, radio și televiziune, cu păreri mai mult sau mai puțin autorizate. A rezultat o adevărată *„fobie a colesterolului seric mărit"*. Lupta împotriva hipercolesterolemiei a devenit scopul principal al celor mai numeroase dintre măsurile terapeutice. Și, după cum s-a văzut, interesul acordat colesterolului în producerea afecțiunii fiind în mare parte justificat, casele de medicamente nu au întîrziat cu lansarea pe piață a numeroase droguri.

Măsurile preconizate pentru reducerea colesterolului seric urmează două căi principale : modificarea regimului alimentar și droguri cu influență asupra diverselor etape din metabolismul colesterolului. Modificările regimului alimentar considerate azi cu efect în reducerea colesterolului seric și împiedicarea dezvoltării aterosclerozei se referă la numărul de calorii, cantitatea și calitatea grăsimilor, precum și a hidraților de carbon ; rolul proteinelor, al vitaminelor și sărurilor minerale este apreciat ca fiind minor și, în consecință, nu constituie un obiectiv principal în stabilirea regimului alimentar. În principiu, se urmărește realizarea unei alimentații *„raționale"* la persoanele sănătoase (cu scop profilactic) și a unei alimentații *„raționalizate"*, dic-

Scanned with OKEN Scanner

tată de modificările metabolice, la persoanele cu ateroscleroză, aflate în primul stadiu de boală, şi, mai mult, chiar şi la cei care prezintă o predispoziţie pentru boală. În aceste cazuri se insistă în vederea :

— reducerii greutăţii corporale (cînd aceasta depăşeşte normalul), prin diminuarea numărului de calorii din alimentaţie ;

— reducerii cantităţii de grăsime de origine animală şi a colesterolului din alimentaţie ;

— limitării ingerării hidraţilor de carbon sub forma lor uşor asimilabilă sau purificată.

O alimentaţie „raţională" trebuie să fie completă, avînd în componenţa ei alimente cuprinzînd toate principiile alimentare : glucide, lipide, proteine, vitamine şi săruri minerale. În acelaşi timp, alimentaţia trebuie să fie variată, iar alimentele să fie astfel pregătite, încît ele să nu-şi piardă calităţile naturale. Nu este permisă o alimentaţie unilaterală, cu predominanţa anumitor alimente. Este de dorit ca între proteine, lipide şi glucide (exprimate în grame) să existe un raport de 1/1/4. Exprimat în valoare energetică, raportul este de 15% proteine, 25% lipide şi 60% glucide. În plus, în afară de prezenţa cantitativă a principiilor alimentare, este necesară şi o anumită structură calitativă a acestora. Astfel, se recomandă ca cel puţin o proporţie de 50% dintre proteine, respectiv 40—60 g/zi, să fie alcătuită din proteine animale complete, cu conţinut bogat în aminoacizi (cazeină, triptofan, metionină, tirozină, acid glutamic).

Scanned with OKEN Scanner

În alimentaţie, grăsimea animală trebuie asociată cu grăsimea vegetală, şi anume cu 20—30 g/zi, pentru adulţi, şi 10 g/zi, pentru copii. Grăsimea de origine vegetală este de regulă bogată în acizi graşi polinesaturaţi, cu efect favorabil asupra metabolismului colesterolului.

În privinţa hidraţilor de carbon se recomandă, mai ales la persoane trecute de 40 de ani, să se consume mai mult produse bogate în celuloză, evitîndu-se ingerarea în cantităţi mari a glucidelor uşor asimilabile. Acestea, în anumite condiţii, se pot transforma uşor în grăsimi şi pot constitui un material iniţial în formarea moleculelor de colesterol.

Alimentaţia trebuie să aibă un conţinut suficient în acid ascorbic, vitamine din grupul B (B_6, B_{12}), vitamine A şi E.

În privinţa sărurilor minerale, în problema aterosclerozei se poate spune doar că, pentru om, este bine ca raportul Ca/P în alimentaţie să fie de 1/1,5, iar raportul Mg/Ca de 1/0,75.

Cercetări făcute pe un mare număr de persoane demonstrează superioritatea unei alimentaţii fracţionate şi frecvente (4—5 mese pe zi), faţă de una cu număr redus de mese pe zi. Bineînţeles că trebuie respectate cantităţile corespunzătoare.

În condiţiile asigurării acestor principii călăuzitoare în alcătuirea regimului alimentar şi a echilibrării raportului dintre aportul şi consumul energetic al organismului, se realizează una dintre cele mai importante, mai valoroase şi mai eficiente măsuri de profilaxie a aterosclerozei.

Scanned with OKEN Scanner

Un bun indice al respectării acestor cerințe îl constituie controlul greutății corporale. Putem spune că, după cum alimentația sugarului și a copilului mic se face azi, aproape în toate familiile, sub controlul zilnic al cîntarului, tot așa este necesar ca *și alimentația adultului să fie făcută sub controlul, cel puțin lunar, al cîntarului.*

În lumina celor discutate vom concretiza în cele ce urmează elementele esențiale ale alimentației „raționalizate".

Scăderea greutății corporale prin reducerea numărului de calorii

Există studii care demonstrează că, în condiții de greutate, tensiune arterială și colesterolemie normale, infarctul miocardic se înregistrează cu o incidență de 4% la indivizi în vîrstă de 45—65 de ani, în timp ce, la cei care au doi dintre cei trei factori modificați, riscul crește la 50%. Pe de altă parte, ateroscleroza respectiv coronaropatia aterosclerotică, a fost corelată cu obezitatea și ingerarea de grăsime în exces. În mod firesc s-a ajuns la concluzia că reducerea greutății corporale trebuie recomandată tuturor pacienților cu supragreutate și în special celor cu manifestări clinice de ateroscleroză sau predispuși la această boală. Observațiile clinice și datele statistice certifică faptul că reducerea greutății corporale este folositoare. Ameliorarea tabloului clinic și prelungirea duratei de viață sînt principalele efecte care fac ca reducerea greutății corporale să fie privită ca „un bun sfat

Scanned with OKEN Scanner

terapeutic". Acest sfat este folositor şi pacienţilor cu manifestări clinice de ateroscleroză, în special coronariană, chiar dacă nu prezintă supragreutate.

În privinţa modalităţilor de a reduce greutatea corporală, majoritatea autorilor sînt de părerea că drumul cel mai bun este cel al reducerii numărului de calorii din alimentaţie (asociat, de obicei, cu măsuri igienice). Este de dorit ca greutatea corporală să fie redusă treptat şi gradat, iniţial în medie cu 1 kg pe săptămînă, ulterior, cu 1,5—2 kg/lună, pînă la atingerea greutăţii standard. O reducere prea rapidă a greutăţii este dăunătoare, deoarece mobilizarea şi utilizarea propriilor grăsimi echivalează cu o dietă bogată. În astfel de perioade, cu creşterea evidentă a trigliceridelor serice şi modificări consecutive în coagulabilitatea şi activitatea fibrinolitică, nu rareori, poate apărea infarctul miocardic. Reducerea numărului de calorii din alimentaţie se face cu precădere pe seama grăsimilor. Se recomandă însă ca şi în aceste condiţii să se respecte proporţia necesară între diversele principii alimentare.

Asupra mecanismului prin care reducerea greutăţii corporale, respectiv reducerea totalului caloric, acţionează asupra aterosclerozei, există diverse ipoteze. Unii consideră că efectele favorabile se datoresc reducerii totalului caloric „în sine", indiferent de conţinutul dietei în colesterol. Alţii au arătat că modificările cantitative ale totalului caloric, fără modificări calitative în dietă, deşi duc la o scădere în greutate, nu mo-

Scanned with OKEN Scanner

difică în nici un fel nivelul colesterolului seric şi nici evoluţia bolii. Majoritatea autorilor consideră însă că efectul se datoreşte reducerii totalului caloric pe seama grăsimilor, fapt corelat cu scăderea trigliceridelor şi a colesterolului seric.

O atenţie deosebită trebuie acordată alimentaţiei, mai ales în acele perioade ale vieţii în care există o tendinţă la realizarea unui cîştig în greutate: perioada schimbării modului de viaţă din foarte activ fizic în sedentar, fără o scădere concomitentă a totalului caloric ingerat; această perioadă coincide deseori cu căsătoria; o altă perioadă este cea a scăderii funcţiei unor glande endocrine (tiroidă, gonade etc.), în care este binecunoscută creşterea în greutate.

Rezultă deci că, pentru profilaxia şi tratamentul aterosclerozei este absolut necesară menţinerea unei concordanţe între ceea ce se ingerează şi ceea ce se consumă sau se pierde. Menţinerea eutrofiei se face prin respectarea necesarului caloric (care variază în funcţie de vîrstă, sex şi profesiune), printr-o alimentaţie raţională, cu o proporţie echilibrată în principii alimentare.

Reducerea cantităţii de colesterol şi de grăsime de origine animală din alimentaţie

Folosirea unei alimentaţii cu conţinut sărac în colesterol este recomandată de numeroase dovezi experimentale, clinice şi epidemiologice. Acestui capitol i-au fost consacrate majoritatea lucrărilor din domeniul aterosclerozei. În timp ce unii

Scanned with OKEN Scanner

afirmă chiar o relaţie liniară între cantitatea de colesterol din alimentaţie şi nivelul colesterolului seric, independent de cantitatea grăsimilor din dietă (Hegsted şi colab.) alţii consideră că: „nu există dovezi că ingerarea în exces la animale ar produce altceva decît boala de înmagazinare...". În experiment pe animale nu poate fi reprodusă leziunea vasculară prin alimentaţie cu colesterol, fără ca nivelul acestuia să crească de 10—20 de ori peste normal. De asemenea, „nu există dovezi că o uşoară ridicare a nivelului colesterolului seric, întîlnită la majoritatea pacienţilor cu ateroscleroză coronariană, ar fi cauza producerii leziunilor vasculare". În baza acestor date se consideră ca „ilogică" recomandarea scăderii cantităţii de colesterol şi grăsime din alimentaţie. Se face analogia cu ceea ce s-a întîmplat acum 50 de ani, cînd, pentru evitarea albuminuriei, se preconiza eliminarea oului din alimentaţie.

După cum s-a arătat în capitolele anterioare, problema colesterol-grăsime din alimentaţie-hipercolesterolemie şi dezvoltarea leziunilor vasculare are încă multe aspecte controversate. Totuşi, deşi nu se poate afirma că alimentaţia bogată în colesterol şi grăsime reprezintă singurul factor în producerea bolii, nu se poate nega faptul că, la anumite grupuri de populaţie, în anumite colectivităţi, aceasta reprezintă factorul de care depinde apariţia şi dezvoltarea ei. Este firesc ca în tratamentul afecţiunii să se ţină seama de aceste observaţii. S-a preconizat, în consecinţă, dieta săracă sau lipsită de colesterol.

Scanned with OKEN Scanner

Un adult ingerează în medie, prin alimente, 200—500 mg colesterol/zi. Cantitatea variază în funcţie de conţinutul alimentelor în grăsime animală. Organismul însă poate sintetiza 1,5—2 g/zi. Colesterolul este sintetizat chiar în absenţa ingerării de colesterol alimentar. Între ingestia de colesterol şi sintetizarea lui în organism există un echilibru. Trebuie subliniat faptul că reducerea semnificativă a colesterolului seric se realizează doar prin diete foarte sărace în colesterol şi care nu depăşesc 20 g grăsime/zi. O astfel de dietă este dieta orez-fructe a lui Kempner (este fără colesterol şi nu conţine mai mult de 5 g grăsime). În afară de rezultatele publicate de Kempner (o reducere a colesterolului seric cu 27%, la cei cu hipercolesterolemie, şi cu 8%, la cei cu normocolesterolemie), Watkin şi colab. comunică, după o lună de tratament, o scădere cu 17% a colesterolului seric ; aceştia fac însă observaţia că în 45% din cazuri scăderea nu a fost semnificativă sau constantă. Dar o astfel de dietă severă este foarte greu de suportat pentru o perioadă mai lungă de timp, perioadă necesară pentru obţinerea efectelor. La aceasta se adaugă şi lipsa de gust a hranei, precum şi faptul că, după cum s-a arătat, beneficiile ei nu sînt în măsură să satisfacă dorinţele noastre. Alimentaţia săracă în colesterol şi grăsime, sub forma unei diete severe, prelungită, transformă plăcerea de a mînca într-o stare emoţională complicată, în care gătitul alimentelor ridică numeroase probleme, mîncărurile sînt plictisitoare şi, în plus, există şi îngrijorarea pacientului că ingerarea

Scanned with OKEN Scanner

de colesterol și grăsimi nu este suficient de scăzută pentru salvarea lui. De aceea, dieta lipsită de colesterol și foarte săracă în grăsime nu poate constitui tipul dietei de urmat în tratamentul aterosclerozei. Eficiența ei face, totuși, ca ea să fie recomandată pentru perioade scurte de timp, în special în condițiile în care acest regim este cerut și de alte elemente clinice (insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială). Toate aceste constatări și comentarii au făcut să scadă mult entuziasmul față de astfel de recomandări severe.

De mult mai mare importanță decît colesterolul s-a dovedit a fi însă cantitatea de grăsimi din alimentație. Astfel, studiile statistice arată că nivelul lipidelor serice, distribuția geografică și în diverse colectivități a bolii sînt mai bine corelate cu cantitatea de grăsime ingerată, decît cu cea de colesterol. De asemenea, studiile clinice au demonstrat că dieta săracă în colesterol este folositoare numai în măsura în care este săracă și în grăsimi. Toate acestea au dus la recomandarea reducerii grăsimii din alimentație atît ca factor preventiv, cît și ca factor terapeutic. Altschule afirmă, cu ironie, că: „dacă înainte vreme se considera că abstinența extremă în viață este calea de asigurare a fericirii în lumea viitoare, astăzi se crede că abstinența mare față de grăsimea din alimentație ar fi calea de prelungire a fericirii și vieții pe pămînt". Studiile efectuate au demonstrat creșterea incidenței aterosclerozei la grupurile de populație la care grăsimea alimentară reprezintă 40—60% din totalul caloric. Se poate trage deci con-

Scanned with OKEN Scanner

cluzia generală că, în colectivităţile cu frecvenţă mare a aterosclerozei, este indicată o reducere a cantităţii de grăsime din alimentaţie cu pînă la 50%. Dar, dacă în linii generale faptele par să urmeze această cale, există şi numeroase exemple de colectivităţi la care regula de mai sus nu se poate aplica. Aceste excepţii, prin cercetările făcute ulterior, au scos în lumină rolul pe care îl au în producerea hipercolesterolemiei şi a bolii diferitele tipuri de grăsime din alimentaţie. Într-o primă etapă, numeroase lucrări au fost consacrate rolului grăsimii de origine animală şi vegetală în producerea bolii şi s-a ajuns la concluzia că, în timp ce grăsimea animală este un factor aterogen, grăsimea de origine vegetală nu constituie un factor de risc. Şi de la această constatare s-au semnalat excepţii. Într-o a doua etapă a cercetărilor, s-a stabilit că, indiferent de originea animală sau vegetală a grăsimii alimentare, ceea ce are un rol în aterogeneză, este tipul acesteia, în funcţie de satisfacerea valenţelor dintre atomii de carbon : grăsimi saturate cu rol aterogen şi grăsimi nesaturate fără rol aterogen. În legătură cu aceasta s-a studiat rolul pe care îl au diverşii acizi graşi care intră în compoziţia grăsimii, în funcţie de gradul lor de saturaţie sau de nesaturaţie. Acizii graşi polinesaturaţi care nu pot fi sintetizaţi de către organism, dar care sînt necesari bunei desfăşurări a proceselor metabolice au fost denumiţi acizi graşi esenţiali (acid linoleic şi arahidonic). O oarecare valoare, în special în aprecierea cantitativă a dublelor legături din formula acizilor graşi, a căpătat stabilirea „valorii iodice", adică

Scanned with OKEN Scanner

a numărului gramelor de iod absorbite de 100 g grăsime pentru satisfacerea dublelor legături. Cu cît numărul iodic este mai mare, cu atît este mai mare gradul de nesaturaţie a grăsimii. S-a constatat că grăsimile alimentare capabile să determine reducerea colesterolului seric prezintă un grad mare de nesaturare, un număr iodic mai mare de 90, apropiat de cel al uleiului de soia (130), uleiului din seminţele de bumbac (110) ; efecte nefavorabile determinînd creşterea colesterolului seric au grăsimile cu valoare iodică sub 80 (exemplu : untul : 30—40). La întocmirea unor recomandări cu privire la cantitatea şi felul grăsimii din alimentaţie trebuie să se ţină cont de toate aceste caracteristici ale grăsimilor. De asemenea, trebuie să se ţină cont şi de transformările pe care le suferă grăsimea în procesul de conservare şi preparare. Astfel, în scopul de a le solidifica, anumite grăsimi vegetale, bogate în acizi graşi nesaturaţi, sînt supuse hidrogenării. Prin acest procedeu dublele legături sînt eliminate şi grăsimea tinde să devină saturată, lipsită de efecte protectoare faţă de ateroscleroză. Unele uleiuri vegetale nesaturate pot fi solidificate prin amestec cu cantităţi variate de grăsimi saturate. Gradul de saturaţie a grăsimii alimentare creşte mult şi prin prăjire, ardere. De aceea se recomandă folosirea uleiului ca atare, adăugat alimentelor înainte de consumarea lor.

De regulă, grăsimea animală conţine cu predominanţă acizi graşi saturaţi (palmitic, mai ales stearic), în timp ce grăsimea de origine vegetală conţine un procent mai mare de acizi

Scanned with OKEN Scanner

graşi nesaturaţi (linoleic, linolenic, oleic). Majoritatea grăsimilor reprezintă o combinaţie de grăsimi saturate cu grăsimi nesaturate, în proporţii variate. Acizii graşi nesaturaţi au un punct de topire mai scăzut decît acizii graşi saturaţi şi de aceea grăsimile saturate sînt de regulă solide, în timp ce grăsimile polinesaturate sînt lichide la temperatura obişnuită. Este importantă şi deosebirea dintre grăsimile mononesaturate, alcătuite în principal din acid oleic cu 18 atomi de carbon, cu o singură dublă legătură, şi grăsimile polinesaturate (alcătuite din acizii linoleic, linolenic şi arahidonic), conţinînd 2, 3 şi, respectiv, 4 duble legături. În legătură cu efectul grăsimii alimentare asupra nivelului colesterolului seric, cercetări largi au arătat că, indiferent de proveniență, consumate în aceeaşi proporţie (25—40% din valoarea calorică a dietei), grăsimile alcătuite din acizi graşi saturaţi ridică nivelul colesterolului seric în mai mare măsură decît grăsimile în care domină acidul oleic (mononesaturat) ; grăsimile bogate în acizi graşi polinesaturaţi au efecte hipocolesterolemiante. Grăsimile care fixează cantităţi mici de iod (sub 80 g) au efect hipercolesterolemiant ; cele cu indice de iod mare (peste 120 g) sînt hipocolesterolemiante ; grăsimile bogate în acid oleic, cum ar fi uleiul de măsline, nu influenţează semnificativ colesterolemia. Influenţa diferitelor grăsimi alimentare asupra nivelului colesterolului seric, în raport cu indicele de iod, este redată în fig. 2 (după Gonţea).

Beneficiile pe care le aduc grăsimile vegetale nu se datoresc numai conţinutului lor în acizi

Scanned with OKEN Scanner

grași polinesaturați. S-a constatat că prezența sitosterolului contribuie la scăderea nivelului colesterolului seric, interferînd la nivelul tractului gastro-intestinal cu absorbția colesterolului alimentar și a colesterolului excretat de ficat. De

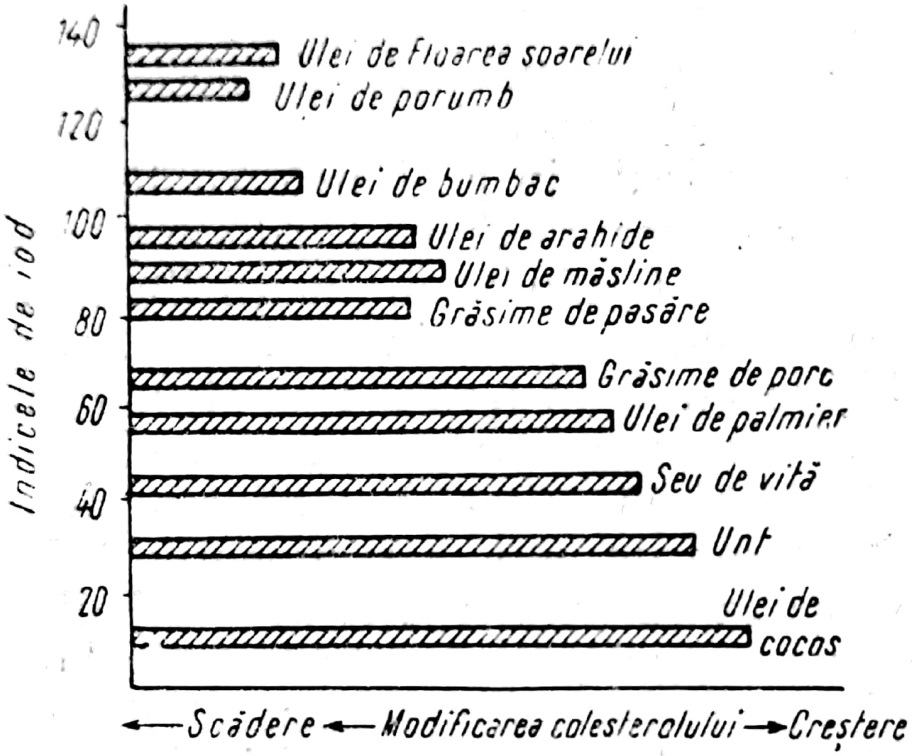

Fig. 12

altfel, Best și Duncan au observat că, prin administrare zilnică de 20—25 g betasitosterol înainte de mîncare, în condițiile unei diete libere, se obține o reducere susținută a colesterolului seric total, a raportului colesterol/fosfolipide și a β-lipoproteinelor. Acțiunea hipocolesterolemiantă a uleiurilor bogate în acizi polinesaturați se datorește, în bună măsură, creșterii cantității de steroli eliminați prin fecale. În același sens acționează și materialul bogat în celuloză, pectină, al produselor alimentare de origine vegetală.

Scanned with OKEN Scanner

În ordinea efectului pe care îl au asupra colesterolului seric, pe primul loc se situează uleiul de porumb care, pe lîngă conținutul bogat în acizi grași polinesaturați, este bogat și în sitosterol, caroten și piridoxină ; urmează, în ordine uleiul de floarea-soarelui, de in, de soia, de semințe de bumbac. Cu scopul de a putea compara diversele grăsimi alimentare între ele, redăm, după Gonțea, conținutul principalelor grăsimi alimentare în acizi grași saturați și nesaturați (tabelul VI).

Din punct de vedere practic interesează ce anume modificări trebuie făcute în dieta obișnuită, în scopul de a preveni sau trata ateroscleroza. Din cele expuse pînă aci rezultă că, în principiu, sînt necesare : *reducerea procentului de grăsimi din alimentație și asigurarea unui raport optim între conținutul alimentelor în grăsimi polinesaturate și grăsimi saturate.* Pentru a putea asigura întocmirea unei diete, în același timp folositoare, dar și plăcută, este nevoie de o bună cunoaștere a conținutului în acizi grași al diverselor grăsimi și a efectului acestora asupra colesterolului seric. Calea *restricției severe* a conținutului de grăsimi din alimentație este nu numai exagerată, nefolositoare, ci chiar dăunătoare, deoarece, în lipsa aportului alimentar de grăsime și colesterol, organismul este nevoit să le sintetizeze în exces.

Mai frecvent utilizată, mai plăcută la gust și mult mai acceptată, este dieta realizată prin *substituirea izocalorică* a grăsimii saturate (în principal de origine animală) prin grăsimi polinesaturate (în principal de origine vegetală). S-a

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V[1]

Conținutul principalelor grăsimi alimentare în acizi graşi saturați şi nesaturați

Felul grăsimii	Indicele de iod	Saturați (S)	Acid oleic (monoenic)	Acizi polienici P	Raport P/S
Unt	33	57,0	39,0	4,0	0,07
Margarină	37	64,0	30,0	6,0	0,09
Seu	47	47,6	50,1	2,3	0,05
Grăsime de porc	70	36,0	49,0	15,0	0,42
Grăsime de pasăre	87	23,4	53,0	23,6	1,00
Ulei de sardele	188	23,0	23,0	54,0	2,30
Ulei de măsline	86	10,0	82,0	8,0	0,80
Ulei de arahide	93	18,0	56,0	26,0	1,50
Ulei de bumbac	108	25,0	25,0	50,0	2,00
Ulei de dovleac	125	19,0	37,0	44,0	2,30
Ulei de susan	113	12,0	45,0	43,0	3,60
Ulei de soia	120	14,0	35,0	51,30	3,70
Ulei de floarea soarelui	131	10,0	30,0	60,0	6,00
Ulei de porumb	125	11,0	30,0	57,0	5,00
Ulei de grîu	120	11,0	45,0	44,0	4,00
Ulei de in	180	12,0	16,0	72,0	6,00
Ulei de şofran	144	12,0	10,0	78,0	6,50

Scanned with OKEN Scanner

observat că la pacienți în a căror alimentație, în mod obișnuit, 40% din totalul caloric era reprezentat de grăsime, o dietă în care 38% din grăsime a fost reprezentată de acizii grași polinesaturați a dus la o rapidă și susținută scădere a nivelului colesterolului seric, spre deosebire de dieta care conținea doar 12% acizi grași polinesaturați (Dayton și colab.). Grăsimile polinesaturate, cum sînt uleiul de porumb, de floarea-soarelui, de soia, uleiul de pește, fac să scadă colesterolul seric, nu numai cînd sînt întrebuințate, singure în dietă, ci și cînd reprezintă 50—75% din totalul aportului lipidic. Efectul este însă redus cînd proporția lor în rația totală de grăsimi este mai mică. În timp ce prin substituirea cu ulei de porumb a 70 din cele 100 g grăsime animală dintr-o dietă normocalorică valoarea medie a colesterolului seric a scăzut de la 220 la 150 mg% ($p<0,01$), aceeași cantitate de ulei de porumb la o dietă cu 170 g grăsimi animale nu a mai avut efect hipocolesterolemiant.

A treia cale prin care se încearcă scăderea colesterolului seric este cea a *suplimentării dietei cu grăsimi bogate în acizi grași polinesaturați*. Foarte convenabilă din punctul de vedere al gustului, deoarece grăsimea de origine animală este menținută în alimentație în cantități nemodificate, metoda nu-și atinge scopul, deoarece, în primul rînd, se realizează un plus caloric (prin el însuși aterogen) și, în al doilea rînd, suplimentarea cu acizi grași polinesaturați nu reușește să contracareze efectul hipercolesterolemiant al acizilor grași saturați. Trebuie să fie

Scanned with OKEN Scanner

subliniat faptul că grăsimea polinesaturată din alimentaţie nu protejează împotriva aterosclerozei atît timp cît ea este adăugată unei diete bogate în grăsime saturată şi colesterol. Un adaos de uleiuri bogate în acizi graşi polinesaturaţi (de porumb, floarea soarelui etc.) nu rezolvă nimic atîta vreme cît conţinutul dietei în grăsimi saturate nu este modificat. Orice adaos de grăsimi polinesaturate trebuie însoţit de o reducere calorică corespunzătoare în grăsimi saturate. Cercetări întreprinse au arătat că este recomandabil ca cel puţin jumătate din totalul lipidelor ingerate să provină din uleiuri bogate în acizi graşi polinesaturaţi, astfel încît raportul dintre acizii graşi nesaturaţi şi cei saturaţi să fie supraunitar.

Rezultă deci că dieta trebuie să conducă, prin diminuarea valorii ei calorice, la excluderea supragreutăţii. În plus, se recomandă ca, paralel cu scăderea cantităţii totale de grăsime, să se reducă şi proporţia de grăsimi saturate. Iată, după Friedberg, limitele modificării dietei :

— Deoarece la populaţiile cu un nivel relativ ridicat al colesterolului seric şi al frecvenţei coronaropatiei aterosclerоase grăsimea reprezintă 40% sau mai mult din totalul caloric şi numai 20—35% la populaţiile cu un nivel scăzut al colesterolului seric şi al frecvenţei coronaropatiei, primul obiectiv constă în reducerea grăsimii din alimentaţie cu o proporţie în jur de 25—30% din totalul caloric.

— Deoarece grăsimea polinesaturată reduce nivelul colesterolului seric, este recomandabil ca

Scanned with OKEN Scanner

grăsimile vegetale, în special cele cu conținut mare de acid linoleic, să reprezinte cel puțin 30—40% din grăsimea ingerată. Astfel, dacă sînt permise de exemplu 60 g grăsime, 18 g din acestea trebuie să fie furnizate de acizi grași polinesaturați, 20 g de acizi grași saturați și 22 g să le constituie grăsimea mononesaturată (acid oleic). Deci, la un consum de 30% grăsime, cunoscînd cantitatea de grăsime permisă (pentru vîrsta, activitatea, greutatea corporală etc. respective) și necesitatea ca raportul grăsimi polinesaturate/grăsimi saturate să fie cel puțin de 0,8—1, repartiția tipului de grăsime în alimentație trebuie să respecte aproximativ următoarea schemă : grăsimi polinesaturate 8% ; grăsimi saturate 10% ; grăsimi mononesaturate 12%.

Pentru realizarea practică a dietei este necesară cunoașterea alimentelor cu conținut bogat în grăsimi și colesterol, respectiv a celor sărace în grăsimi și colesterol.

Alimente bogate în grăsimi :

— lapte și derivate (laptele integral de vacă, bivoliță, oaie, smîntîna, caimacul, frișca, cașcavalul, brînza grasă de oi ; untul) ;

— carne și derivate (carnea de porc, de gîscă, oaie, berbec, miel, carnea grasă de vită, iepure de casă ; viscere : ficat de vită și pastă de ficat, creier, șuncă, cîrnați, mezeluri, salam uscat, crenvurști, limbă proaspătă și afumată) ;

— pește și derivate (heringi sărați, nisetru, sardele în ulei, marinată, scrumbie, ton) ;

— ouă de găină, de rață și în special de gîscă ;

— grăsimi (unt, untură de porc, de gîscă, slănină, seu de vacă, de oaie, margarină, uleiuri) ;

— legume uscate (soia) ;

Scanned with OKEN Scanner

— fructe (măsline, nuci uscate, migdale, mac) ;
— dulciuri (ciocolată, praline, marţipan, nuga, cacao, caramele cu lapte etc.) ;
— băuturi (lichior, cremă de ouă, de ciocolată, de cafea etc.).

La acestea se adaugă toate alimentele care decurg din combinarea felurită şi divers preparată a lor, cum ar fi : supe de carne, sosuri, clătite, diverse creme, deserturi făcute cu smîntînă sau gălbenuş de ou, pateuri, îngheţată etc.

În general, alimentele bogate în grăsimi sînt în acelaşi timp bogate şi în colesterol. Foarte bogate în colesterol sînt însă următoarele alimente : gălbenuşul de ou, drojdia de bere, creierul, ficatul, carnea de porc, de viţel, uleiul de batog.

După cum am arătat, pe lîngă cunoaşterea alimentelor cu conţinut bogat în grăsimi, în prescrierea unei diete este necesară şi precizarea tipului de grăsime, în funcţie de acizii graşi din care este constituită. Grăsimile saturate se găsesc mai ales în grăsimile solide de origine animală (slănină, untură, brînză grasă, carne, unt, smîntînă, lapte integral etc.), dar şi în nuca de cocos, ciocolată şi grăsimi vegetale hidrogenate (unele tipuri de margarină). Grăsimile polinesaturate se găsesc, de obicei, în uleiurile vegetale (ulei de porumb, de floarea-soarelui, de bumbac şi soia). Realizarea dietei în prevenirea şi tratamentul aterosclerozei se face pe seama *alimentelor cu conţinut sărac în grăsime şi colesterol :*

— lapte şi derivate (lapte smîntînit, lapte bătut, iaurt, brînză săracă în grăsime etc.) ;

Scanned with OKEN Scanner

— carne și derivate (carnea slabă de vită, de găină, de pui, de porumbel, de rață neîngrășată, de iepure sălbatic etc.) ;
— pește și derivate (lin, chefal, știucă, crap, șalău, biban, calcan, păstrăvi) ;
— ouă (albușul de ouă) ;
— cereale și derivate —admise în limita caloriilor prescrise ;
— legume și zarzavaturi ; acestea au și un rol în excretarea colesterolului prin fecale ;
— fructele sînt admise toate cu excepția celor amintite anterior avînd un conținut bogat în grăsimi ;
— dulciuri (ceai, cafea, suc de roșii, jeleuri, mirodenii etc.).

La acestea se adaugă bulionul fără grăsime, supele de bulion, salatele asezonate cu uleiuri minerale, suc de lămîie, oțet etc.

În general, reducerea dorită a grăsimii totale și saturate se realizează prin :

— omiterea ori restrîngerea severă a ingerării de : gălbenuș de ou, slănină, untură de porc, unt, lapte integral, smîntînă, brînză grasă, frișcă, carne grasă, sosuri grase, supe grase, înghețată, ciocolată ;

— înlocuirea grăsimii animale prin uleiuri vegetale pentru salate, margarine cu conținut bogat în acizi grași polinesaturați, creșterea consumului de pește de apă dulce, carne de pasăre (pui, găină, porumbel) etc.

În același sens își educă membrii săi și Clubul Anticoronarian din New York. Acesta recomandă o „dietă prudentă“ cu un conținut de 2 700 cal. pentru o persoană de greutate normală, cu 30% grăsime, din care 1/3 grăsime polinesaturată, 1/3 grăsime mononesaturată și 1/3 grăsime saturată. La cei cu supragreutate reco-

Scanned with OKEN Scanner

mandă o dietă cu 1 600 cal. zilnice, din care doar 19% grăsimi. După 5 ani de observaţie s-a notat, la majoritatea indivizilor, scăderea colesterolului seric. Frecvenţa atacurilor coronariene a fost de 3,4‰, faţă de 14,5‰, cît a fost într-o colectivitate a cărei dietă nu a fost modificată.

Modificările propuse în alimentaţie nu sînt deci de nerealizat, dar nu sînt nici uşor de menţinut pentru o lungă perioadă de timp. Este necesar ca, prin explicaţii şi prin încurajări susţinute, să se schimbe, în parte, vechile obiceiuri alimentare prin altele noi. Trebuie de asemenea accentuat că dacă astfel de modificări dietetice sînt binefăcătoare în tratamentul aterosclerozei, atunci, pentru profilaxia bolii ele au un rol esenţial şi trebuie instituite cît mai precoce, şi anume începînd cu deceniile al 2-lea, al 3-lea de viaţă.

Reducerea cantităţii de hidraţi de carbon din alimentaţie

După studiile statistice publicate de Yudkin, rezultă că frecvenţa şi răspîndirea coronaropatiei aterosclerotice (respectiv a aterosclerozei) este mai bine corelată cu consumul de hidraţi purificaţi (zahăr) decît cu consumul de grăsime. În alte studii s-a arătat rolul pe care îl joacă consumul abundent de hidraţi de carbon în determinarea colesterolemiei, a hipergliceridemiei. Pe baza acestor studii s-a ajuns la concluzia că un rol deosebit în tratamentul aterosclerozei (şi în prevenirea ei) îi revine reducerii cantităţii de hidraţi de carbon (zahăr, dulciuri) din alimentaţie. Observaţia este foarte valabilă şi pentru

Scanned with OKEN Scanner

pacienţii care prezintă o tulburare în metabolismul glucidic (diabet clinic latent sau manifest) pentru cei cu supragreutate, pentru cei cu un total caloric zilnic ridicat. În aceste cazuri, restricţia ingerării de hidraţi de carbon la 120—150 g/zi ajută nu numai la echilibrarea metabolismului glucidic, ci şi a celui lipidic (scăderea colesterolului, a lipemiei şi β-lipoproteinelor). În astfel de cazuri se poate vorbi, de altfel, de o „hiperlipemie indusă prin hidraţi de carbon". În restul cazurilor de ateroscleroză, în tipul zis „hiperlipemie indusă prin grăsimi", restricţia în consumul de hidraţi de carbon este dictată de necesarul caloric. Şi în aceste cazuri însă, se preferă utilizarea hidraţilor de carbon mai puţin asimilabili din legume (afară de sfeclă), din fructe (afară de struguri şi mere dulci).

Proteinele

Proteinele nu sînt direct corelate cu nivelul colesterolului seric. Modificări în conţinutul alimentaţiei în proteine intervin doar în măsura în care se cere un anumit echilibru caloric şi prezenţa unor anumiţi acizi aminaţi.

Alcoolul

S-a insistat asupra efectului de mobilizare a grăsimilor din depozite sub forma acizilor graşi liberi. S-a arătat, de asemenea, influenţa diferită pe care o exercită consumul de alcool, în funcţie de terenul pe care evoluează, de alimentaţia care îl însoţeşte. În acest sens, alcoolul

Scanned with OKEN Scanner

adăugat alimentației bogate caloric și lipidic, constituie un factor de risc în plus în producerea aterosclerozei. La o alimentație săracă, alcoolul însoțește și accentuează mizeria biologică și socială a individului. Efectul său este contracarat doar de o intensificare a turnoverului lipidic, realizată deseori printr-o activitate fizică susținută. Dacă se ia în considerare și faptul că alcoolul este și un toxic hepatic, există un motiv în plus pentru a recomanda reducerea la minimum a cantității de alcool la bolnavii cu ateroscleroză sau predispuși la această afecțiune. Efectul vasodilatator „binefăcător" care survine după consumul de alcool, efect datorită căruia alcoolul este folosit și ca medicație (de exemplu în angina pectorală), este efemer, creînd premisele unei infiltrații mai accentuate a pereților arteriali cu lipide. În concluzie, nu există motiv pentru a contraindica absolut consumul de alcool la bolnavii cu ateroscleroză. Restricția consumului este însă recomandabilă.

Fumatul

După datele de etiopatogeneză reiese că fumatul este dăunător din două motive : prin fumat se mobilizează acizii grași liberi din depozitele grăsoase și se accentuează tendința la spasme vasculare. Este contraindicat în special în obliterările arteriale cronice periferice și la coronarieni. De altfel, unii calculează *cigarette index* (numărul de țigări fumate pe zi × numărul anilor fumați) care este direct proporțional cu morbiditatea prin coronaropatie aterosclerotică.

Scanned with OKEN Scanner

Studiile făcute au arătat că în urma administrării de cafeină sau a ingerării de cafea se produce o creştere a acizilor graşi liberi din plasmă, datorită mobilizării lor din ţesutul adipos. În privinţa consumului de cafea, recomandările sînt asemănătoare cu cele date pentru alcool.

Tratamentul medicamentos

De la bun început trebuie spus că, în etapa de azi a posibilităţilor terapeutice în ateroscleroză, nici unul din drogurile încercate nu este încununat de succes în toate cazurile ; mai mult, nici unul dintre droguri nu are efecte atît de constante şi de durabile, ca cele obţinute prin mijloacele tratamentului general (activitate fizică, cultură fizică medicală şi regim alimentar). Experienţa terapeutică în domeniul aterosclerozei, în prezent destul de bogată şi de îndelungată, a demonstrat cu prisosinţă că :

— *Tratamentul medicamentos trebuie aplicat numai în cazurile în care măsurile generale igienice şi dietetice nu au dat rezultate.*

— *Aplicarea tratamentului medicamentos nu exclude, ci, dimpotrivă, include şi aplicarea măsurilor tratamentului general.*

— *Tratamentul medicamentos poate fi aplicat, ca adjuvant, pe lîngă tratamentul general şi în profilaxia acestei afecţiuni*, mai ales la cei predispuşi sau în anumite perioade din viaţă cunoscute ca înregistrînd un risc ridicat.

Scanned with OKEN Scanner

Aşa după cum am afirmat la începutul capitolului de tratament, prin terapia medicamentoasă se urmăreşte combaterea tuturor factorilor de risc şi a consecinţelor acţiunii lor asupra echilibrului metabolic din plasmă, din peretele arterial şi asupra irigării ţesuturilor. *Tratamentul medicamentos se adresează deci dislipidemiei, tulburării de coagulabilitate, metabolismului peretelui vascular şi tulburărilor de circulaţie.*

A. Hipocolesterolemiante — hipolipemiante

Pe lîngă regimul alimentar sărac în calorii şi grăsimi saturate, au apărut o serie întreagă de droguri cu acţiune asupra colesterolului seric. Numărul lor este mare şi în continuă creştere. Desigur că valoarea lor nu este aceeaşi în toate cazurile. Efectul lor diferă în mare măsură în funcţie de mecanismul propriu de acţiune a fiecărei substanţe în metabolismul colesterolului. Ele se adresează în fond hipercolesterolemiei. Or, în linii mari, hipercolesterolemia, responsabilă cel puţin în parte de producerea aterosclerozei, se realizează prin mai multe mecanisme :

— aport excesiv de colesterol ;

— creşterea sintezei de colesterol peste posibilitatea organismului de catabolizare sau eliminare a acestuia ;

— absorbţie excesivă sau eliminare diminuată;

— tulburări în combinarea colesterolului cu lipoproteinele plasmatice sau în transportul lui în curentul sanguin, ducînd la tulburări în stabilitatea coloidală.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru realizarea hipocolesterolemici, diversele droguri acţionează în principal prin influenţarea unuia din mecanismele de mai sus, prin inhibarea sintezei, prin mărirea catabolismului, prin împiedicarea absorbţiei intestinale şi/sau favorizarea eliminării prin materii fecale, prin acţiune asupra cenapselor lipoproteice influenţînd faza de transport al colesterolului plasmatic, prin influenţarea metabolismului colesterolului în peretele arterial (inclusiv a sintezei lui la acest nivel). În fond se caută : să se diminue cantitatea colesterolului plasmatic prin controlul sintezei colesterolului endogen şi al absorbţiei intestinale a colesterolului exogen (alimentar) şi/sau endogen (din acizii biliari) ; să se influenţeze faza de transport plasmatic al colesterolului prin desfacerea legăturilor lipoproteice, prin mărirea şi stabilizarea dispersiei coloidale, favorizîndu-se prin aceasta procesul de metabolizare a colesterolului şi împiedicînd depunerea sa în peretele arterial ; să se accelereze catabolismul şi eliminarea colesterolului şi a lipidelor. Limitîndu-şi acţiunea la unul sau altul din mecanismele de mai sus, efectul diverselor substanţe este numai parţial eficient în realizarea hipocolesterolemiei. Influenţînd *doar o etapă din lanţul metabolic al colesterolului şi doar în perioada administrării, o dată cu suprimarea tratamentului efectul obţinut dispare.* De aci necesitatea tratamentului cronic, de durată. De aceea, în atenţia cercetătorilor stă încă problema găsirii unor preparate cu acţiune complexă în metabolismele colesterolului. Hipocolesterolemiantul „ideal" încă nu a

Scanned with OKEN Scanner

fost găsit. Reversul practic al acestei situații este necesitatea asocierii în tratamentul aterosclerozei a diverselor preparate medicamentoase. Multe dintre casele de medicamente au realizat astfel de produse, însumînd acțiunea unui număr suficient de mare de droguri.

În cele ce urmează vom trece în revistă, în ordinea și clasificarea menționată mai sus, principalele substanțe medicamentoase întrebuințate azi în tratamentul acestei boli. Se vor arăta baza teoretică a tratamentului, rezultatele obținute pînă la această dată și modul de administrare a diverselor substanțe medicamentoase.

a) *Substanțe hipocolesterolemiante prin inhibarea sintezei colesterolului*

Nivelul colesterolului seric este menținut relativ constant, datorită reglementării homeostatice a echilibrului dinamic între absorbția și sinteza colesterolului, pe de o parte, și metabolismul și excreția lui, pe de altă parte. Esterii colesterolului sînt formați mai ales în ficat, cu ajutorul enzimelor. Colesterolul este sintetizat de către organismul uman chiar în lipsa colesterolului din alimentație. Studii cu C^{14} au arătat că sinteza colesterolului are loc nu numai în ficat, cum se crezuse, ci și în alte țesuturi, printre care glandele suprarenale și pereții vaselor, în special ai aortei. Sinteza are loc din acetat, aceto-acetat, piruvat, butirat și stearat, provenind din metabolismul grăsimilor, proteinelor și hidraților de carbon din alimentație. Mecanismul implicat în biosinteza colesterolului din două molecule de acetat include conversia acetatului în squalen, probabil prin precursorul acidului mevalonic, ciclizarea squalenului în lanosterol și demetilarea lanosterolului în colesterol. Toate substanțele care pot produce acetat devin precursori ai colesterolului.

Scanned with OKEN Scanner

Acestea sînt nu numai acizii graşi, ci şi alcoolul etilic, alanina şi un număr de aminoacizi care îl pot produce direct, via acid piruvic, sau indirect pe calea glicogen-glucoză şi acid piruvic. Conversia acestor compuşi în grăsime, cu formarea acetatului prin oxidarea acizilor graşi, oferă o altă cale posibilă. Carbohidraţii, de asemenea, pot furniza acetat direct, via acid piruvic, ori indirect, după ce au fost convertiţi în grăsime. Astfel, practic, *orice aliment devine o sursă posibilă de acetat şi deci de colesterol.*

De notat că sinteza colesterolului este dependentă de cantitatea de colesterol primită de organism prin alimentaţie, în sensul că o alimentaţie bogată în colesterol inhibă sinteza, iar alimentaţia săracă în colesterol stimulează sinteza (40). Este un motiv în plus să nu se comită exagerări în ceea ce priveşte reducerea colesterolului din alimentaţie.

Fragmentele de acetat derivate din diversele metabolisme sînt esterificate cu grupul tiol al coenzimei A şi rezultă acetil-coenzima A, acidul acetic activ. Coenzima A este în legătură şi cu sinteza şi cu degradarea colesterolului. Trecerea aceto-acetatului în colesterol se face prin intermediul β-hidroxi-β-metilglutarilului, via mevalonat. O parte din colesterol este convertit în hormoni steroizi, cea mai mare parte însă este transformată în acizi biliari care sînt excretaţi în bilă. Colesterolul poate fi dezintegrat prin reducerea directă în dehidrocolesterol, iar prin intermediul colesterolului, în dehidrocolesterol şi coprosterol.

Mulţi agenţi au fost preconizaţi pentru a realiza inhibiţia biosintezei colesterolului, mai ales la nivelul ficatului. Dar, după cum s-a arătat mai sus, a interveni în biosinteza colesterolului înseamnă a interveni în biosinteza sau metabolismul şi al altor steroizi înrudiţi, cum sînt de exemplu hormonii suprarenali. Dacă se ţine cont de faptul că sinteza colesterolului are loc nu numai în ficat, ci şi în alte ţesuturi, se înţelege de ce substanţele cu rol inhibitor în

Scanned with OKEN Scanner

sinteza colesterolului pot avea efecte fiziologice şi patologice foarte diverse. Tocmai acestea sînt şi motivele pentru care unele din drogurile preconizate, care pe lîngă scăderea colesterolului seric, produc şi o serie de efecte secundare, au fost înlăturate din arsenalul terapeutic al aterosclerozei. Se pare deci că pentru organism nu este indiferent locul unde intervine substanţa medicamentoasă în metabolismul colesterolului. În plus, se cere de multe ori ca acţiunile „secundare" să fie contracarate prin asocierea cu alte droguri. Dacă se ţine cont de faptul că este influenţată numai o etapă a metabolismului colesterolului, şi anume sinteza lui, se înţelege de ce efectul lor asupra colesterolului seric este numai parţial şi de aici necesitatea de a se asocia tratamentului şi alte substanţe şi în special mijloacele tratamentului general (activitate fizică susţinută, cultură fizică medicală, regim alimentar sărac în calorii şi grăsimi saturate). Din acest grup de hipocolesterolemiante fac parte Triparanolul, Vanadiumul, Atromidul, hormonii sexuali, acizii acetici substituiţi etc.

1. **Triparanolul (MER 29)** inhibă cu aproximativ 70% sinteza colesterolului şi realizează reducerea semnificativă a colesterolului seric. Concomitent însă se produc şi o reducere în eliminarea 17-hidroxicorticosteroizilor urinari, insuficienţă suprarenală cu diminuarea răspunsului la ACTH, cataractă şi impotenţă. Deşi a fost primit cu entuziasm, datorită acestor efecte secundare pe care le produce, Triparanolul a fost abandonat şi azi nu se mai întrebuinţează decît foarte rar, în scop de cercetare.

2. **Vanadiul** intervine activ în metabolismul colesterolului şi diminuă rapid sinteza acestuia, împiedicînd transformarea acetatului în colesterol. Valoros în cerce-

Scanned with OKEN Scanner

tarea experimentală la animale este lipsit de interes pentru clinica umană, din cauza efectelor sale toxice. Nu se întrebuinţează în practica medicală.

3.**C.P.I.B.** — esterul etil al acidului p—cloroxifenoxi-izobutiric **(Clofibrat)** — cunoscut sub denumirea comercială de **Atromid,** cînd este asociat cu androsteron, şi de **Atromid S.,** cînd clofibratul este neasociat cu androsteron. Clofibratul acţionează prin modificarea mecanismului normal de control hormonal al metabolismului lipidic. Aceasta se face, direct sau indirect, prin fixarea lui la un nivel particular de legătură pe proteinele plasmatice. Experimental, la şobolan, s-a dovedit că CPIB intervine inhibitor asupra sintezei hepatice a colesterolului. Mecanismul precis de acţiune încă nu este complet elucidat. După administrarea de Atromid se observă creşterea excreţiei de C_{19} metaboliţi şi 17-cetosteroizi, ceea ce denotă o interferenţă a preparatului în metabolismul hormonilor adrenocorticali. Unele date indică un efect similar al Clofibratului cu cel al colesterolului alimentar asupra sintezei lipidelor. Drogul ar putea acţiona pe cale fiziologică, limitînd treapta sintezei colesterolului hepatic, prin reducerea acidului ß-hidroxi-ß-metilglutaric, derivat în mevalonat.

Combinaţia Clofibrat + androsteron a fost întrebuinţată la om, în 1962, de către Boyd. S-a observat că acţiunea normolipemiantă a androgenului se potenţează prin asocierea lui cu Clofibrat. De atunci, în special în Europa şi mai puţin în S.U.A., preparatul a fost larg întrebuinţat. Un studiu de control, efectuat în mai multe centre spitaliceşti din Anglia în 1963, şi care se referă la 1 380 de pacienţi trataţi cu Atromid precizează :

— se produce o scădere a colesterolului seric, variind între 35% la persoanele care iniţial au prezentat valori mari ale colesterolului seric, şi 26%, la cei cu valori iniţiale mai mici. Conco-

Scanned with OKEN Scanner

mitent se înregistrează scăderea trigliceridelor serice, a β-lipoproteinelor, a lipemiei totale, reducerea xantelasmelor şi a acidului uric ;

— răspunsul la tratament este identic la bărbaţi şi la femei ;

— variaţia sezonieră a colesterolului seric se menţine şi în perioadele de tratament (observaţia noastră : se demonstrează dependenţa colesterolului seric şi de alţi factori, cum este de exemplu aportul alimentar) ;

— efectele secundare produse au fost mai frecvente în prima lună de tratament şi s-au manifestat prin tulburări gastro-intestinale minore.

Concomitent cu acest studiu, cît şi în anii următori, numeroşi autori au subliniat calităţile hipocolesterolemiante ale Atromidului. Beaumont şi colab., C. de Gennes şi colab., în studii prin metoda *placebo*, i-au verificat net acţiunea hipocolesterolemiantă.

Studiile de durată, de peste 20 de luni, au arătat că reducerea colesterolului seric este completă după aproximativ 3 luni de tratament şi că, prin tratament, efectul se menţine şi la 2 ani. Depozitele cutanate de lipide scad la aproximativ 6 luni de la începerea tratamentului. Cercetările au mai arătat că efectul hipocolesterolemiant se produce şi prin administrarea izolată a clofibratului (Atromid S). De asemenea, s-a demonstrat că Atromidul creşte activitatea fibrinolitică, scade semnificativ adezivitatea plachetară, sporind, prin aceasta, valoarea sa în tratamentul aterosclerozei. Clofibratul acţionează

Scanned with OKEN Scanner

și asupra mecanismului de coagulare sanguină. Deseori, la pacienții care fac tratament anticoagulant (cu substanțe cumarinice) concomitent cu clofibrat, apare tendința la hemoragii. Din această cauză doza de anticoagulant, în astfel de condiții, trebuie redusă. Se pare că în asociere cu androsteronul, clofibratul are efecte mai nete asupra coagulării sîngelui, activității fibrinolitice și adezivității plachetare. Efectele de clarifiere postprandială a plasmei și de scădere a trigliceridelor și lipoproteinelor se datoresc, după unii, acțiunii clofibratului asupra lipoproteinlipazei. Mecanismul ar fi de inducere sau de creștere a activității lipoproteinlipazei sau de blocare a inhibitorilor acestei enzime.

În general, nu au fost notate alte fenomene secundare decît cele menționate mai sus. Unii au observat însă accentuarea tulburărilor în metabolismul hidraților de carbon la bolnavii diabetici și creșterea gușei preexistente, ceea ce face ca în astfel de cazuri tratamentul cu Atromid să nu fie indicat.

Posologie. În comerț se găsește Atromid (capsule conținînd 244,5 mg clofibrat + 5,5 mg androsteron) și Atromid S (244,5 mg clofibrat). Se administrează 1,5—2 g (6—8 capsule/zi), în patru prize. Se fac cure de 45—60 de zile, de 3—4 ori/an.

4. **Acidul nicotinic.** În 1956, Altschul a observat că, prin administrarea de doze mari de acid nicotinic, iepurii hrăniți cu colesterol sînt protejați față de dezvoltarea hipercolesterolemiei și a depozitelor de lipide în aortă. De asemenea, tot el a arătat că, la persoane cu hipercolestero-

Scanned with OKEN Scanner

lemie, administrarea acidului nicotinic în doze suficiente duce la scăderea nivelului colesterolului seric. De notat însă că dozele necesare pentru a produce acest efect sînt de 15—30 de ori mai mari decît necesităţile organismului pentru această vitamină. Rezultatele au fost confirmate şi de alţi autori. Pe lîngă efectul de scădere a colesterolului seric notat, cercetările clinice au arătat şi o uşoară scădere a fosfolipidelor serice, a trigliceridelor şi β-lipoproteinelor. Acidul nicotinic are de asemenea şi efect de frînare a mobilizării acizilor graşi liberi în sînge din ţesutul adipos. După administrarea de acid nicotinic s-a observat activarea fibrinolizei.

Cercetările făcute pînă în prezent arată că, pentru a obţine scăderea semnificativă a colesterolului seric, este nevoie de doze mari (3—6 g/zi), administrate timp îndelungat. Din 51 de persoane tratate, la 40, după 3 luni de tratament, colesterolul seric a scăzut de la o medie de 327 la sub 250 mg%. Concomitent s-a redus şi concentraţia trigliceridelor serice şi a raportului colesterol/fosfolipide. Nivelul valorilor normale ale lipidelor serice a fost menţinut după 6 ani, fără modificări în dietă, prin administrarea zilnică a 1,5—7 g acid nicotinic (Berge, Mahl). Totuşi, administrarea unor doze atît de mari produce, curînd, o serie de fenomene secundare, clinice şi de laborator. Cel mai frecvent efect clinic observat este vasodilataţia periferică tranzitorie *(flushing)* uneori, senzaţia de furnicături şi prurit, care durează cîteva minute după ingerarea drogului. Mai poate apărea iri-

Scanned with OKEN Scanner

tația gastro-intestinală, cu grețuri, vărsături, diaree, activări ale unui ulcer gastric. Aceste efecte, mai ales hiperemia cutanată intensă, dispar după 1—2 săptămîni de tratament (tahifilaxie, după Carlson). Unii nu admit această explicație. Pe lîngă aceste fenomene clinice, pot apărea și o serie de modificări de laborator : alterare funcțională hepatică (demonstrată prin retenția anormală a bromsulfonftaleinei), modificări în curbele de toleranță la glucoză și creșterea nivelului acidului uric, a fosfatazei alcaline și a transaminazelor serice. Aceste constatări limitează deci indicațiile tratamentului cu acid nicotinic și impun efectuarea unor teste de laborator înaintea începerii și în cursul efectuării tratamentului. Hepatitele evolutive, diabetul zaharat și insuficiența renală devin contraindicații nete.

Mecanismul prin care acidul nicotinic reduce nivelul colesterolului seric este încă necunoscut. Majoritatea autorilor afirmă că el inhibă biosinteza colesterolului, din cauza competiției pentru coenzima A. După cum se știe, sinteza colesterolului cere prezența Co A ; acidul nicotinic este detoxificat în organism în acid nicotinuric care, de asemenea, cere prezența Co A și astfel se reduce cantitatea de Co A disponibilă pentru sinteza colesterolului. Prin studii, *in vitro* și *in vivo*, cu carbon radioactiv s-a arătat că acidul nicotinic inhibă încorporarea acetatului. El inhibă mobilizarea acizilor grași liberi din țesutul adipos (indusă prin norepinefrină) și, prin aceasta, reduce nivelul lor și al colesterolului din plasmă. Unii autori și-au exprimat părerea că, după administrarea de acid nicotinic, s-ar favoriza eliminarea colesterolului sub forma acizilor biliari și s-ar inhiba reabsorbția lor în intestin. Ipoteza n-a fost însă verificată.

Preparate : Niacin (acid nicotinic) ; se administrează în doze de 0,5—1 g, de 3—6 ori/zi ; se ia în timpul mesei,

Scanned with OKEN Scanner

în soluţii-tampon pentru a evita efectele nedorite asupra aciditătii gastrice ; se recomandă în cure de 30—45 de zile, de 2—3 ori/an ; Nicalex (nicotinatul de aluminiu) se hidrolizează lent în tubul digestiv, evitînd vasodilataţia cutanată şi iritaţia stomacului. Se administrează, ca şi Niacinul, în soluţii-tampon ; alte preparate relativ mai puţin eficiente sînt : etilnicotinatul şi acidul 3-piridinacetic. Nicotinamida nu are efecte hipocolesterolemiante.

În baza datelor din literatură, inclusiv a experienţei de la Centrul „A.S.C.A.R." Bucureşti, se poate conclude că acidul nicotinic nu poate fi încă considerat ca un agent terapeutic de rutină, recomandat în tratamentul aterosclerozei.

5. **Estrogenii şi androgenii.** Influenţele favorabile ale estrogenilor în tratamentul aterosclerozei sînt deduse din observaţia relativei imunităţi a femeii faţă de boală în perioada activităţii hormonale. Există o relaţie între lipidele serice şi hormonii estrogeni. Pacienţii cu colesterol şi lipide serice în limite normale au o cantitate mai mare de 17-β-estradiol decît estronă. Invers, cei cu hipercolesterolemie şi boală coronariană prezintă o concentraţie mai mare de estronă decît de 17-β-estradiol. De asemenea, s-a găsit la hipercolesterolemici o excreţie crescută de epiandrosteronă.

Administrarea de estrogeni la femei cu hipercolesterolemie, în menopauză, produce scăderea excreţiei de epiandrosteronă şi a nivelului colesterolului seric. Acţiunea s-ar datora intervenţiei în funcţia enzimelor hidroxilante, care, la nivelul ficatului, răspund de degradarea hormonilor androgeni, cît şi, concomitent, de sinteza sau degradarea colesterolului. Există dovezi că la şo-

Scanned with OKEN Scanner

bolani sinteza colesterolului este inhibată de estrogeni.

Cercetările clinice asupra utilizării tratamentului cu hormoni sexuali au dus la rezultate contradictorii. Administrarea de estrogeni a produs modificări ale metabolismului lipidic, traduse prin scăderea nivelului colesterolului seric, mărirea raportului fosfolipide/colesterol. În urma unui studiu de 5 ani (administrarea de estrogeni sintetici la bărbaţi în vîrstă de peste 65 de ani), s-a observat o reducere a colesterolului seric, fără a influenţa însă mortalitatea prin coronaropatia aterosclerotică. Printr-un studiu, s-a constatat că în rîndul a 78 de bărbaţi cu infarct miocardic în antecedente, la care s-a administrat estrogen natural ecvin conjugat (Premarin), mortalitatea printr-un nou infarct miocardic a fost doar 50% din cea înregistrată în grupul de 144 de martori netrataţi. Se notează că acest rezultat a fost obţinut fără ca nivelul colesterolului seric să fie semnificativ influenţat, iar dozele de Premarin întrebuinţate nu au produs semne de feminizare (Marmoraton). Astfel de constatări au fost făcute şi de alţi cercetători şi au fost verificate şi prin metoda *placebo*. La doze mai mari de Premarin (exemplu, 10 mg/zi), se obţine scăderea colesterolului seric, dar apar ginecomastia, pierderea libidoului şi a potenţei.

Foliculina, în doză de 100 000 u., produce, după 10 zile de tratament, o scădere a colesterolului seric la femei cu hipercolesterolemie, în menopauză. Continuarea tratamentului duce la normalizarea colesterolemiei. Efectul se poate

Scanned with OKEN Scanner

menţine cu doze mici, de 2 000—5 000 u. administrate o dată la 2 zile. Testosteronul a produs aceleaşi efecte.

În general, din datele din literatură se desprinde concluzia că încă nu avem argumente suficiente care să justifice administrarea hormonilor sexuali în tratamentul ateroscleroze. Este necesară continuarea studiilor privind efectul lor asupra organismului. S-a observat că, pentru a obţine o scădere eficientă a colesterolemiei, sînt necesare doze mult prea mari de estrogeni, care antrenează în organism o serie de efecte secundare, ca iritabilitate, depresiune, greţuri, vărsături, ginecomastie, pierderea libidoului şi a potenţei — un preţ prea mare pentru un efect minor şi discutabil. Administrarea concomitentă de androsteron pentru contracararea acestor efecte secundare realizează îndepărtarea lor, dar o dată cu aceasta realizează şi îndepărtarea oricăror efecte asupra colesterolemiei. Faptul că s-au obţinut unele rezultate în profilaxia accidentelor vasculare, în special coronariene, ridică problema intervenţiei hormonilor sexuali în procesul de coagulare şi de activitate fibrinolitică.

În privinţa androsteronului, s-a demonstrat că are efect fibrinolitic numai dacă se administrează în doze mari. Asociat în doze mici la Clofibrat îi măreşte considerabil acestuia proprietatea fibrinolitică.

Dintre preparatele întrebuinţate amintim :

— Athéran (metilclorestronă) : produs estrogenic fără proprietăţi feminizante. Se administrează oral, în comprimate de 2 mg, 2—3 comprimate/zi ; se fac cure de 30—45 de zile, de 3—4 ori/an.

Scanned with OKEN Scanner

— Premarin (estrogeni micşti combinaţi) : se administrează pe cale bucală. Doza iniţială este de 1,25 mg/zi ; se creşte treptat doza, pînă la 4—5 mg/zi. La bărbaţi, dozele mai mari produc repede efecte secundare. Se administrează în cure de 30—45 de zile, de 3—4 ori/an.

— Metiltestosteron : 0,02 g + testosteron propionat 1%, 2 ml/zi, în cură de 20 de zile. A dat rezultate bune la femei în menopauză (69).

6. **Acizii acetici substituiţi.** Inhibarea sintezei colesterolului se poate realiza şi intervenind în metabolismul său intermediar, prin substituirea unor etape ale acestui metabolism prin diverse substanţe. Mecanismul de acţiune este, în general, acelaşi ca şi în cazul Triparanolului şi Atromidului. Lista substanţelor inhibante ale sintezei colesterolului nu poate fi considerată încheiată. Au mai fost încercate unele droguri, altele sînt în curs de cercetare, deşi, subliniem încă o dată, prin inhibarea sintezei colesterolului nu se realizează decît un pas, o etapă, în combaterea hipercolesterolemiei, respectiv a aterosclerozei. Dintre substanţele încercate şi care acţionează prin substituire, amintim :

— *Hiposterolul* (phenyl-ethyl-acetamida), care se prezintă în comprimate de 0,40 g şi fiole de 1 g. Se administrează 4—6 comprimate/zi, timp de 10—15 zile pe lună. Fiolele se administrează una la două zile, în serie dc 20 de fiole, de 2—3 ori/an. În clinica noastră, A. Mazilu şi G. Uza au studiat efectele tratamentului cu Hiposterol la 30 de bolnavi cu ateroscleroză. După 6 săptămîni de tratament cu 2—3 g Hiposterol/zi, s-a observat scăderea lipidemiei (în medie cu 30%) la 17 bolnavi şi normalizarea raportului α-/β-lipoproteine la 10 bolnavi. Colesterolemia nu a fost semnificativ influenţată. La 10 zile după suprimarea tratamentului, nivelul lipidelor serice a revenit la valorile anterioare tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

— *Normosterolul* (tetraetil-penta-eritritol) se administrează *per os*, în drajeuri de 0,50 g, în doze de 1,5—3 g/zi. Se fac cure de 10—15 zile pe lună, timp îndelungat. Rezultatele sînt încă discutabile.

7. Alte substanţe cu acţiune inhibitoare asupra sintezei colesterolului :

— Blocanţi ai coenzimei A (în studiu).
— Hepatocatalaza — o enzimă din ficatul de vacă (în curs de experimentare în Europa).
— Factorii lipotropi (vezi mai jos).
— Hormoni tiroidieni (vezi mai jos).

b) *Hipocolesterolemiante prin diminuarea absorbţiei intestinale a colesterolului*

La nivelul intestinului, colesterolul ajunge din două surse diferite : exogenă — din alimente (molecule de colesterol ca atare) — şi endogenă — colesterol sintetizat în ficat (convertit în acizi biliari şi eliminat prin tractul biliar). Absorbţia colesterolului este facilitată de grăsimea ingerată şi de prezenţa bilei în intestin. Este absorbit mai ales prin căile limfatice şi intră în circulaţia sanguină transportat în combinaţie cu α- şi β-globulinele. Acizii biliari, conjugaţi ca săruri biliare, participă în variatele procese de absorbţie intestinală şi sînt apoi în mare pare reabsorbiţi prin sistemul portal şi reutilizaţi ; o mică parte este eliminată prin materiile fecale.

S-a demonstrat că blocarea reabsorbţiei acizilor biliari în intestin are cel puţin două efecte asupra metabolismului colesterolului : a) de a creşte procentul conversiei hepatice a colesterolului în acizi biliari, pentru a compensa acizii biliari care nu au fost recuperaţi din intestin şi b) de a creşte procentul biosintezei de colesterol de către peretele intestinal ; acest efect are loc mai ales la nivelul ileonului, datorită întreruperii mecanismului de *feed-back* prin care acizii biliari accesibili de a fi absorbiţi reprezintă factorii de control al producerii enterale de colesterol. În plus, îndepărtarea acizilor biliari din intestin interferează şi cu absorbţia colesterolului exogen.

Scanned with OKEN Scanner

Efectul de *feed-back* al acizilor biliari în metabolismul hepatic al colesterolului a ridicat supoziţia că substanţele care afectează reabsorbţia acizilor biliari ar avea valoare în tratamentul hipercolesterolemiei la om.

Dintre substanţele întrebuinţate în acest scop, o oarecare valoare terapeutică au Sitosterolul şi Cholestiramin.

1. **Sitosterolul** (Phytosterolul) este un produs de origine vegetală, o fracţiune uleioasă din cereale, legume şi fructe, a cărei formulă chimică este mult asemănătoare cu a colesterolului. Ca mecanism de acţiune, se consideră că interferează competitiv cu absorbţia colesterolului — atît a celui exogen, cît şi a celui endogen. Acţiunea se exercită asupra enzimelor de esterificare. Creşte eliminarea colesterolului prin materiile fecale. Sitosterolul produce o oarecare scădere a nivelului colesterolului seric. Rezultate mulţumitoare au publicat Best şi Duncan, Joyner, Krivosucenko, în timp ce Wilkinson, Boyle, Jackson au ajuns la concluzia că sitosterolii nu au o acţiune importantă nici asupra stării subiective a bolnavilor, nici asupra colesterolemiei.

Administrarea lor se face pe cale orală, sub formă de granule, 6 g/zi, în cure de 30—60 de zile, repetate de mai multe ori pe an. Efectul lor durează, uneori, pînă la 6 săptămîni după întreruperea tratamentului. Datorită faptului că nu este absorbit, nu dă fenomene generale. Sitosterolul produce ocazional anorexie şi scaune diareice. Pe lîngă efectul discutabil, acestui tratament i se mai aduc obiecţii şi datorită costului destul de ridicat al preparatelor şi faptului că necesită o perioadă de timp îndelungată. Pre-

Scanned with OKEN Scanner

parat comercial : Cytellin, conţinînd β- şi dihidro-β-sterol. Doze : 3—6 g/zi, în timpul fiecărei mese.

2. **Rezine schimbătoare de ioni :** Cholestyramine Resin (MK-135), cunoscută sub numele comerciale de Cuemid şi Questran, este o răşină de schimb bazică anionică. Reduce reabsorbţia acizilor biliari din tractul intestinal şi favorizează eliminarea lor prin fecale. Se induce astfel o creştere a procentului de conversiune a colesterolului în acizi biliari în ficat şi, prin aceasta, o scădere a colesterolemiei. Cu cît metabolismul colesterolului în acizi biliari se face mai rapid şi în proporţie mai mare, cu atît este mai mare, în acest caz, şi eliminarea acestora din organism. Administrată în doze mari, de obicei peste 10—15 g/zi, poate duce la malabsorbţia grăsimilor şi a vitaminelor liposolubile. Dozele mari produc greţuri, vărsături, constipaţie, steatoree. Ionii de clor, care sînt schimbaţi de răşină pentru acizii biliari, nu modifică nivelul seric al clorului.

Se administrează pe cale bucală, cîte 2—3 g, de 4 ori/zi. Dintre rezultatele publicate menţionăm scăderea colesterolului seric între 10 şi 20—50%. Rezultate bune au fost observate şi în hipercolesterolemiile familiale şi asupra xantoamelor.

3. **Alte droguri :**

— *Pectina* 3—5% reduce absorbţia de colesterol şi măreşte excreţia lui prin materiile fecale.

— *Sărurile de calciu* reduc absorbţia grăsimilor şi favorizează eliminarea lor (ca săpunuri de calciu insolubile).

Scanned with OKEN Scanner

Se administrează sub forma gluconatului sau a carbonatului de calciu — 0,89—2,66 g/zi.

— *Neomicina* (sulfat), administrată *per os*, în doze de 12 g/zi, împiedică absorbţia colesterolului la nivelul tractului intestinal, producînd scăderea colesterolemiei cu aproximativ 35%. Administrată timp îndelungat, produce tulburări gastro-intestinale care determină suprimarea tratamentului.

— *Hidroxidul de aluminiu-gel*, acidul boric şi iodacetatul au fost încercate de către unii în tratamentul aterosclerozei.

Drogurile mai sus amintite sînt încă în curs de experimentare.

4. **Inhibarea absorbţiei gastro-intestinale de colesterol prin tratament chirurgical.** Ideea că prin scoaterea din funcţiune a unei porţiuni din intestinul subţire s-ar putea obţine o scădere însemnată a colesterolemiei a condus, mai întîi experimental pe animale şi apoi şi la om, la instituirea unor procedee chirurgicale pentru realizarea ei. Încercările au fost făcute la început pe persoane cu obezitate extremă, în scopul prim de a produce slăbire. Astfel, s-a scos treimea distală a ileonului şi s-a făcut anastomoză terminolaterală cu porţiunea proximală a cecului. S-a observat o scădere a colesterolului seric cu aproximativ 40% sub nivelul anteoperator. Proporţia absorbţiei de grăsimi a fost de 63%, înainte de operaţie, şi de 18%, după operaţie. După o observaţie de 2 ani nu s-au notat semne de malabsorbţie, cu excepţia vitaminei B_{12}.

Gastrectomia subtotală, practicată la 9 bolnavi cu nivel crescut al lipidelor şi trigliceridelor serice, a dus la o scădere progresivă a acestuia la 6 bolnavi, într-o perioadă de observaţie de 4 ani.

Scanned with OKEN Scanner

În ciuda rezultatelor imediat satisfăcătoare — atît experimentale, cît și la om — în *Nutrition Reviews*, în 1967, făcîndu-se o analiză a rezultatelor obținute pînă în prezent cu *bypass*-ul ileal, se constată că postoperator se înregistrează o creștere a frecvenței infarctului miocardic și că cele mai slabe rezultate se obțin în hipercolesterolemiile familiale, în care, mai probabil, domină biosinteza colesterolului.

Problema tratamentului chirurgical al hipercolesterolemiei, interesantă în cercetări experimentale, rămîne încă deschisă.

c) *Hipocolesterolemiante prin influențarea stării de transport plasmatic al colesterolului*

După cum s-a arătat în capitolele anterioare, colesterolul plasmatic se găsește în combinații lipoproteice, dintre care unele (α) mult mai labile, iar altele (β) mult mai stabile. S-a remarcat, de asemenea, și legătura strînsă care există între nivelul trigliceridelor serice și starea fizică de transport al colesterolului. Pentru metabolismul colesterolului și pentru aterogeneză sînt foarte importante starea fizică de transport și gradul de dispersie a colesterolului plasmatic. Cu cît starea de dispersie coloidală este mai mare, cu cît legăturile lipoproteice sînt mai labile, cu atît metabolizarea colesterolului este mai rapidă și cu atît tendința sa de precipitare este mai mică. Au fost produse o serie de droguri cu acțiune de dispersie și de conversie lipoproteică. Aceste substanțe au o acțiune clarifiantă asupra serului, prin modificarea stării sale fizice și a gradului de dispersie a lipoproteinelor. Din acest grup fac parte heparina, substanțele heparinoide, unii dintre acizii grași nesaturați, substanțele lipotrope etc.

1. **Heparina.** Hahn (1943) observă că heparina clarifică serul lipemic al cîinelui. Acest

Scanned with OKEN Scanner

efect, cît şi rezultatele promiţătoare publicate în literatură cu privire la efectele heparinei asupra lipoproteinelor serice şi evoluţiei clinice a aterosclerozei au făcut să i se atribuie un rol de prim rang. Însă, cu toate că au trecut mulţi ani de încercări şi de observaţie, nici pînă azi nu există încă un acord în ceea ce priveşte efectul şi indicaţiile heparinei în tratamentul aterosclerozei. Wollheim consideră că, în prezent, tratamentul cu heparină nu este încă ştiinţific fundamentat. La fel Friedberg afirmă că, în ciuda rezultatelor bune publicate de către unii autori, nu avem dovezi suficiente pentru a justifica întrebuinţarea heparinei în tratamentul aterosclerozei.

Mecanismul de acţiune a heparinei şi a substanţelor heparinoide asupra fazei de transport al lipidelor, colesterolului este azi relativ binecunoscut. Heparina administrată determină eliberarea şi activarea lipoproteinlipazei care, prin hidroliză, favorizează fracţionarea lipoproteinelor β (bogate în trigliceride şi colesterol) în digliceride şi apoi în acizi graşi neesterificaţi şi glicerol. Acizii graşi formează complexe solubile cu proteinele plasmatice şi părăsesc circulaţia în proporţie mare. Heparina modifică deci starea fizică a lipidelor din plasmă, schimbînd lipoproteinele mari în molecule mai mici. Se demonstrează de asemenea că heparina accelerează procesul de fibrinoliză. Trebuie să se facă distincţie între acţiunea anticoagulantă şi cea antilipemică, hipocolesterolemiantă a heparinei. Dozele anticoagulante sînt cu mult mai mari decît cele antiateromatoase, ritmul şi durata administrării fiind cu totul diferite. Ne ocupăm aici numai de dozele antiateromatoase.

Există preparate injectabile şi sub formă de comprimate. După unii, pentru a avea efect hipocolesterolemiant, este necesar să se administreze de 2 ori/săptămînă, în injecţii subcutanate, cîte

100 sau 200 mg heparină. Astfel, din 105 pacienți cu infarct miocardic la care s-au administrat subcutanat, de 2 ori/săptămînă, cîte 200 mg heparină, s-au observat, în timp de 2 ani, doar 4 decese, în timp ce din 117 pacienți-martori, la care nu s-a administrat heparina, au decedat, în aceeași perioadă de timp, 21 de pacienți. Alții consideră că administrarea a 50 mg heparină subcutanat produce un efect de clarifiere care persistă 24 de ore și, în consecință, tratamentul trebuie făcut zilnic. Există însă și păreri cu totul contrarii: Woldow și colab. nu au obținut modificări semnificative de *clearing* după administrarea a 50—100 mg heparină, subcutanat, intramuscular sau intravenos. Noi, în colectivul Clinicii I medicale din Cluj, pe baza experienței de pînă acum, considerăm că administrarea de 3 ori/săptămînă a cîte 100 mg heparină este eficientă. Unul din colectivele noastre a studiat rezultatele aplicării tratamentului cu heparină unui lot de 30 de bolnavi cu ateroscleroză și a ajuns la următoarele concluzii: tratamentul cu heparină influențează favorabil testele de dislipidemie în 25 de cazuri; în cazurile de angină pectorală se obțin rărirea sau dispariția acceselor, chiar în lipsa modificărilor lipidelor plasmatice; în starea de preinfarct miocardic, heparina poate preveni constituirea infarctului.

În general, după administrarea de heparină, nu se produc fenomene toxice. De temut este șocul heparinic, care se produce de obicei la administrarea intravenoasă a drogului. Contrain-

dicațiile, cunoscute de la tratamentul anticoagulant, nu constituie, de regulă, o piedică în tratamentul antiateromatos cu heparină. După datele publicate în literatură, căile de administrare a heparinei injectabile sînt cea intravenoasă și cea subcutanată. Datele atestă valoarea reală a administrării subcutanate a heparinei.

În privința preparatelor de heparină sub formă de comprimate administrate sublingual, marea majoritate a autorilor le contestă orice valoare în tratamentul aterosclerozei.

Preparate românești de heparină :

— Heparina (fiole a 1 ml = 50 mg = 5 000 u.i.) se administrează de 3 ori/săptămînă, cîte o fiolă ; se fac 3—4 cure a cîte 20—30 de fiole/an.

— Heparina lipocaică (comprimate a 1 000 u.i. heparină, asociată cu 0,020 g factor lipocaic) se administrează sublingual după masă, 3—6 comprimate/zi, în cure de 40—60 de zile, de 2—3 ori/an.

Preparatele cumarinice nu au acțiuni antiateromatoase propriu-zise, de aceea ele nu sînt amintite aici.

2. **Substanțele heparinoide** au acțiune similară cu aceea a heparinei asupra lipidelor plasmatice. Nu au acțiune anticoagulantă evidentă. De origini diferite, se prezintă, de obicei, sub formă de comprimate și se administrează pe cale orală, la fel cu heparina lipocaică :

— Preparate de mucoasă gastrică sau duodenală (Dodémucil), Ateroid, (Asclerol). Asclerolul, drajeuri de 10 mg extract heparinoidic (acid hexuronic), se administrează cîte 2 comprimate, înaintea fiecărei mese, în cure de 30—40 de zile, de 3—4 ori/an.

Scanned with OKEN Scanner

— Preparate de origine vegetală, substanțe semisintetice: Hémoclarul se prezintă sub formă de comprimate a 50 mg și sub formă de fiole a 100 mg. Se administrează 4—6 comprimate/zi, în timpul meselor sau de 3 ori/săptămînă, cîte o fiolă intramuscular. Se fac cure de 15—20 de zile (respectiv fiole), de 3—4 ori/an; extrasul de castane: injecțiile intravenoase de extras de castane + vitamina B_1 (Venostazin) ar scădea nivelul colesterolului seric printr-o heparinemie reactivă.

3. **Acizii grași nesaturați.** Byers (1952) a arătat că acizii grași nesaturați scad colesterolemia, β-lipoproteinele și alte lipide serice. S-a demonstrat că acizii grași polinesaturați ajută în transportul și eliminarea colesterolului. Colesterolul este transportat în mod normal ca ester al acidului arahidonic, un acid instabil, neconținut în majoritatea alimentelor, dar sintetizat în organism din acid linoleic, linolenic și alți precursori nesaturați, catabolizați de piridoxină. În lipsa acestor acizi grași nesaturați, colesterolul ajunge să fie esterificat cu acizi grași saturați, formînd esteri anormali care sînt depozitați în țesuturi. S-a crezut de asemenea că acizii grași nesaturați stimulează mai mult formarea α-lipoproteinelor decît a β-lipoproteinelor. Ei măresc și excreția de acizi biliari.

Se administrează pe cale orală și, de obicei, nu produc efecte toxice sau secundare. Uneori, cînd nu se ține cont de aportul lor caloric, pot contribui la îngrășare. Rareori produc scaune diareice.

Preparate conținînd acizi grași esențiali:
— „Saff" (ulei de floarea-soarelui); se administrează zilnic, *per os*, 75 ml emulsie 65%, divizată în 2—3 prize.

Scanned with OKEN Scanner

— „Lufa“ : conține ulei de floarea-soarelui, asociat cu piridoxină și vitamină E.

— „Linodoxine“ : mixtură conținînd acid linoleic și piridoxină.

— „Mandenal“ : ester al acidului linoleic în soluție apoasă 10%.

— „Mazola“ : ulei din semințe de bumbac și ulei de porumb.

— Uleiul de porumb, 50—100 g, adăugat unui regim sărac în lipide, determină scăderea semnificativă a colesterolemiei (83).

4. **Substanțele lipotrope** au fost printre primele substanțe încercate în tratamentul aterosclerozei. Aceasta s-a bazat pe observația că, în lipsa lor, dezvoltarea bolii la animale este favorizată, în timp ce administrarea lor o inhibă. Se consideră că, deoarece ele constituie o parte importantă a fosfolipidelor, prezența lor în ser ar ajuta la stabilitatea dispersiei coloidale a colesterolului. Colina, metionina, lecitina, inozitolul și factorul lipocaic au fost — izolate sau în combinație — încercate în tratamentul aterosclerozei. Într-o serie de lucrări s-a dovedit, experimental, că clorura de colină inhibă dezvoltarea bolii la iepuri. S-au publicat și rezultate favorabile asupra lipidelor serice, în sensul scăderii colesterolului și creșterii fosfolipidelor. Alții nu au găsit nici o influență a colinei asupra colesterolemiei.

Metionina, donatorul de bază al grupelor metilice pentru colină, contribuie la intensificarea sintezei colinei și mărirea conținutului în fosfolipide. Administrată la bolnavi cu ateroscleroză, a dus la creșterea nivelului fosfolipidelor,

Scanned with OKEN Scanner

fără ca nivelul colesterolului să fie influențat (Vanlu, Korapova).

Lecitina, factorul lipocaic, inozitolul, alte substanțe lipotrope au dat, în cercetările diverșilor autori, rezultate discordante.

Se poate deci considera că dovada experimentală cu privire la efectul agenților lipotropi asupra lipidelor serice și aterosclerozei este neconcludentă și controversată. La fel, în ciuda cîtorva studii izolate care notează efecte favorabile la om, studiile critice au arătat că agenții lipotropi sînt ineficienți în prevenirea sau tratamentul hipercolesterolemiei și deci al bolii. Aceasta se explică, probabil, prin faptul că, de obicei, prin alimentație, se asigură necesarul de substanțe lipotrope, de substanțe avînd grupuri metil labile. Deși, după cum s-a arătat, factorii lipotropi sînt practic lipsiți de efecte terapeutice, azi sînt autori care continuă să-i administreze, fie izolat, fie, mai frecvent, în combinație.

Preparatul românesc Mecopar conține *cholinum bitartaricum* 0,2 g, *methioninum* 0,1 g, *inozitholum* 0,1 g, *vitamina* B_{12} 1 γ și extras hepatic 0,2 g. Se găsește sub formă de drajeuri ; se administrează în medie 4—6 drajeuri/zi, în cure de 15—20 de zile, de 3—4 ori/an.

Preparatul sovietic Delipină conține acid ascorbic 0,3 g, metionină 0,3 g, piridoxină 0,05 g și luminal 0,03 g. După cum se vede, acțiunea drogului (foarte favorabilă după Miasnikov) se datorește unui complex de substanțe, și nu numai metioninei.

5. Alte substanțe cu acțiune asupra stării de transport al colesterolului plasmatic :

— Detergenții, cu suprafață activă, întrebuințați pentru a stabiliza colesterolul în soluție și, prin aceasta,

pentru a preveni precipitarea sa în placa de ateroscleroză (nu avem astfel de preparate în comerț).

— Chelatorii calciului (Trilon B = sare disodică EDTA) întrebuințați în ateroscleroză, cu predispoziție la calcinoză și eliminarea scăzută de calciu prin urină.

— Solvosterolul, un complex de aminoacizi, se prezintă sub formă de fiole (injecții intramusculare, de 3 ori/săptămînă cîte o fiolă ; cure de 15—20 de fiole, de 2—3 ori/an) și sub formă de comprimate (100 mg/zi, sublingual ; cure de 30—40 de zile, de 2—3 ori/an).

d) *Hipocolesterolemiante — hipolipemiante prin favorizarea metabolismului (catabolismului) și a eliminării colesterolului și a substanțelor lipidice*

Echilibrul metabolic al colesterolului, după cum s-a mai arătat, este dictat, pe de o parte, de producția și aportul de colesterol (și substanțe grase) și pe de altă parte, de degradarea și eliminarea acestuia din sînge. Am văzut în ce fel, prin diverse substanțe medicamentoase, se poate influența biosinteza colesterolului, absorbția sa la nivelul tractului gastro-intestinal, cît și starea sa fizică de transport plasmatic. O importanță cel puțin la fel de mare revine și substanțelor care accelerează procesul de degradare a colesterolului și/sau favorizează eliminarea lui din plasmă și din organism. Ca și sinteza, degradarea colesterolului este supusă unui control riguros din partea organismului, prin intermediul unor mecanisme încă incomplet elucidate. Datele clinice și experimentale aduc dovezi concludente despre participarea în acest control a sistemului endocrin, a sistemului nervos și a unor biocatalizatori de tipul vitaminelor și al sărurilor minerale. Am mai arătat în altă parte că, în procesul de degradare, colesterolul poate fi convertit în acizi biliari, în hormoni steroizi ; de asemenea, el poate fi dezintegrat prin reducere directă în dehidrocolesterol sau, indirect, prin intermediul colestenonei, în dehidrocolesterol sau coprosterol.

Scanned with OKEN Scanner

Din grupul substanţelor care favorizează catabolismul şi eliminarea colesterolului şi a altor substanţe grase fac parte, printre altele, hormonii tiroidieni, vitaminele (C, B_6, B_{12}), iodul şi magneziul etc.

1. **Hormonii tiroidieni şi analogii lor.** Că hormonul tiroidian exercită o influenţă marcată asupra metabolismului lipidic, este un fapt binecunoscut şi acceptat. De asemenea, sînt binecunoscute şi relaţiile dintre hormonii tiroidei şi colesterolemie în ateroscleroza experimentală. La noi în clinică, Vlaicu şi colab., într-o serie de lucrări epidemiologice, clinice şi de laborator clinic, au arătat rolul jucat de funcţia glandei tiroide în aterogeneză. Datele pledează pentru o hipofuncţie tiroidiană clinic latentă la majoritatea bolnavilor. Hipofuncţia tiroidiană nu este secundară aterosclerozei, ci face parte, ca verigă secundară, din lanţul patogenetic primar al bolii. Toate acestea au sugerat valoarea posibilă a administrării extractelor tiroidiene la pacienţii cu această afecţiune.

Cu scopul de a separa efectul asupra lipidelor plasmatice de cel produs asupra metabolismului de bază au fost studiaţi aproape 60 de analogi şi derivaţi ai tiroxinei. Se ştie că administrarea hormonului tiroidian, pe lîngă efectele favorabile asupra lipidelor serice, din cauza efectelor sale metabolice (creşterea frecvenţei inimii, a concentraţiei catecolaminelor în miocard), deseori produce agravarea simptomelor clinice coronariene. Administrarea de glandă tiroidă uscată la voluntari eutiroidieni produce scăderea coles-

Scanned with OKEN Scanner

terolului din α- şi β-lipoproteine şi a trigliceridelor din α-lipoproteine. Triglicerídele totale şi acizii graşi neesterificaţi nu au fost influenţaţi de administrarea zilnică a 0,2—1,6 g tiroidă uscată. Concomitent, la unii a apărut tahicardie, creşterea presiunii sistolice şi tulburări minore electrocardiografice. Deci, s-a tras concluzia că hipermetabolismul indus de administrarea tiroidei poate agrava insuficienţa coronariană sau poate duce la insuficienţă cardiacă la acei pacienţi la care starea inimii, datorită aterosclerozei coronariene, este la limita compensării.

Au fost făcute cîteva modificări structurale ale hormonului tiroidian pentru a înlătura efectele nedorite. Cea mai răspîndită încercare este cea cu dextroizomeri. Dextrotiroxina produce scădere constantă şi netă a colesterolului şi a β-lipoproteinelor serice la pacienţii cu hipercolesterolemie. Ea este excretată aproape complet prin urină şi fecale. La o doză zilnică de 4—8 mg dextrotiroxină (bine tolerată de bolnavi cu angină pectorală şi insuficienţă cardiacă) se reduce colesterolul seric cu 20—36%, fără modificări ale pulsului şi ale metabolismului bazal. Forma tetraiodată — *sodium dextrothyroxina* ($D\text{-}T_4$) sau tetraiodo D-thyronina — a devenit deja larg întrebuinţată. Se crede că efectul de reducere a colesterolului seric se datoreşte accelerării catabolismului colesterolului în acizi biliari şi creşterii excreţiei hepatice a colesterolului.

Preparate :

Sodium dextrothyroxina (sarea sodică a dextroizomerului tiroxinei) produce scăderea colesterolului şi a lipe-

miei. Este larg utilizată în Europa şi Canada şi foarte puţin în S.U.A. După un tratament de cel puţin 3 luni, reduce colesterolemia cu aproximativ 50 mg%. Nu are efecte secundare la doze sub 8 mg. La coronarieni este posibilă apariţia anginei pectorale. Se găseşte sub formă de tablete de 2 mg ; se administrează 4—8 mg/zi, în cure de 45—60 de zile, de 2—3 ori/an. Pentru prevenirea tulburărilor şi potenţializarea efectelor hipocolesterolemiante, se recomandă asocierea de 1—1,5 g acid nicotinic cu 2 mg sodiu-dextrotiroxină. Produse comerciale : Choloxin, Dethirona.

Dextrotironina (dextro-triiodotironina) scade colesterolul şi lipidele serice cu efect minor asupra metabolismului bazal ; angina pectorală poate surveni. Doze : 1,5—2 mg pe zi, pe cale bucală, în cure de 45—60 de zile, de 2—3 ori pe an.

Acidul tiropropionic (triiodotiropropionic acid ; Triopron) reduce colesterolul cu 15—20%, reduce acidul uric, măreşte uşor metabolismul bazal. Se absoarbe şi se elimină rapid din organism. Doze : 1—3 mg/zi, *per os,* în cure de 30—40 de zile, de 2—3 ori/an.

Tiroidă. În clinica noastră, Vlaicu R. şi Paţiu I. au urmărit efectele tratamentului cu preparatul românesc Tiroidă (pulbere de glandă tiroidă) la 14 bolnavi cu ateroscleroză, fără semne evidente de disfuncţie tiroidiană. S-a administrat cîte o tabletă de 0,075 g/zi, în cure de 10—14 zile pe lună şi în cură cronică (o tabletă la 2 zile). Durata tratamentului a variat între 6 şi 42 de luni. Pe lîngă o modificare favorabilă a stării subiective a bolnavilor, s-a înregistrat şi scăderea, pînă la normal, a lipidelor serice la 12 bolnavi. Valorile medii, înainte şi după 12 luni de tratament, se prezintă astfel : colesterolemia de la 235 mg% scade la 184 mg% ; lipemia totală de la 983 mg% scade la

Scanned with OKEN Scanner

784 mg% ; β-lipoproteinele în proporţie de 87% scad la 73%. Concomitent, s-a înregistrat o tendinţă la scădere în greutate, mai ales la cei supraponderali. Metabolismul bazal şi valorile tensiunii arteriale nu au fost sensibil modificate. Ca fenomene secundare s-a semnalat apariţia palpitaţiilor şi a iritabilităţii în 2 cazuri. Deşi vîrsta bolnavilor a variat între 40 şi 64 de ani şi unii dintre ei aveau ateroscleroză coronariană, nu s-a semnalat apariţia crizelor de angină pectorală ; s-a observat, dimpotrivă, ameliorarea modificărilor electrocardiografice la doi bolnavi. În baza acestei experienţe, recomandăm tratamentul cu tiroidă la bolnavii cu ateroscleroză atunci cînd sînt bine selecţionaţi şi drogul este bine tolerat.

2. **Vitaminele.** Prin rolul lor de biocatalizator, vitaminele, în general, intervin în desfăşurarea proceselor metabolice. Cu rol special asupra metabolismului lipidic se consideră a fi vitaminele C, B_6, B_{12} şi E.

Vitamina C. Prin administrarea de vitamină C la iepurii supuşi regimului hipercolesterolic se constată lipsa depunerilor lipoidice la nivelurile arterelor. Administrată la bolnavi cu ateroscleroză, s-a constatat scăderea colesterolului seric cu 25—40% şi creşterea raportului fosfolipide/colesterol, contribuind astfel la menţinerea colesterolului în stare de soluţie coloidală.

Se consideră că acidul ascorbic acţionează asupra colesterolului seric, intensificînd funcţia ficatului (de esterificare), şi accelerează procesul de metabolizare a colesterolului.

În special autorii sovietici întrebuinţează pe scară largă vitamina C în tratamentul bolii. Se administrează 400—1 000 mg, timp de 20—30 de zile, în 3—4 cure/an. La noi în clinică s-a arătat că, atît timp cît se administrează vitamină C în doze de 1 000mg intravenos, se observă o scădere semnificativă a colesterolului şi a lipidelor serice.

Scanned with OKEN Scanner

Nu există încă un studiu de durată asupra efectelor vitaminei C în tratamentul aterosclerozei la om. Unii autori afirmă chiar lipsa de eficiență a vitaminei C asupra colesterolemiei.

Vitamina B_6 (piridoxina) este cofermentul care participă la procesele metabolice cele mai importante. S-a dovedit că piridoxina este strîns legată de metabolismul acizilor grași nesaturați. Lipsa acestor acizi provoacă în organismul animal fenomene asemănătoare cu cele produse de lipsa piridoxinei. Bearch a observat că dozele mici de piridoxină înlătură efectele datorite lipsei de acizi grași nesaturați. După unii piridoxina intensifică acțiunea lipotropă a colinei. Ea intervine în calitate de coferment și în procesul de fibrinoliză, activîndu-l.

Cu toată această justificare teoretică, în practică, în general, nu s-au obținut rezultate favorabile asupra nivelului lipidelor serice și evoluției aterosclerozei. Majoritatea autorilor consideră administrarea izolată a piridoxinei ca fiind fără valoare. Administrată în asociere cu alte substanțe, s-au obținut efecte hipocolesterolemiante (Bobkova). Se administrează 10—15 mg/zi, pe cale bucală, în cură cronică.

Vitamina B_{12}. Există unele dovezi experimentale și clinice asupra efectului favorabil al administrării vitaminei B_{12} asupra evoluției aterosclerozei. Ea participă la sinteza grupărilor metilice labile și deci la metabolismul colinei. Se administrează cîte 50 γ intramuscular, zilnic, timp de 10—14 zile. Întrebuințarea unor doze mai mari nu a dus la rezultate mai bune. În general însă, nu există argumente pentru administrarea vitaminei B_{12}.

Vitamina E. În boala experimentală, vitamina E singură sau în asociere cu vitamina A favorizează dispariția depunerilor lipoidice din aortă și din vasele coronare. I se acordă un rol deosebit în activarea activității fibrinolitice. Există autori sovietici care au obținut rezultate bune prin administrarea a 100—115 mg vitamină E/zi la bolnavi coronarieni. Au observat scăderea, în medie, cu 79 mg% a colesterolului seric și îmbunătățirea stării clinice a bolnavilor. După alți autori, nu există nici o urmă de dovadă că vitamina E ar avea vreo acțiune care, direct sau indirect, să fie folositoare în sindromul anginei pectorale, al aterosclerozei.

Scanned with OKEN Scanner

Vitamina A. Nu este dovedit rolul său în tratamentul bolii.

Vitamina D. Întrebuinţarea ei în ateroscleroză este contraindicată.

3. **Iodul.** Cunoscut pentru efectele sale bune în tratamentul aortitei luetice, iodul a fost încercat şi în tratamentul aterosclerozei. Experimental, s-a dovedit că administrarea iodului împiedică dezvoltarea bolii. La noi în clinică, colectivul compus din Moga, Rosenberg, Uzæ, Hărăguş a urmărit, comparativ, efectul IK şi al ClK în dezvoltarea bolii experimentale la iepuri. S-a constatat că, într-o primă perioadă, există o creştere a lipidelor serice, explicată prin acţiunea inhibitoare a substanţelor administrate asupra depunerilor de lipide în ţesuturi. Urmează apoi scăderea eficientă a lipemiei totale, prin accentuarea eliminării ei din organism.

În aplicarea tratamentului la om s-au obţinut rezultate contradictorii. În colectivul nostru, Văgăunescu a urmărit comportarea unor indici umorali la 32 de bolnavi trataţi cu iod sub forma de INa 10 ml i.v. dintr-o soluţie de 10%. Tratamentul a fost efectuat 15 zile. S-a constatat scăderea colesterolului seric (cu 22,6—45,23%) a lipemiei (cu 10,68—38%), în special la cei cu valori iniţial crescute. Concomitent s-a studiat şi efectul „fibrinolitic" al tratamentului cu iod şi s-a observat o tendinţă la normalizare a coagulării sanguine, a vîscozităţii şi a fibrinogenului plasmatic.

Cu privire la mecanismul de acţiune a iodului, se afirmă că acesta normalizează procesul de betaoxidare şi, prin aceasta, favorizează catabolismul grăsimilor, inclusiv

Scanned with OKEN Scanner

al colesterolului. Se susţine, de asemenea, că iodul creşte gradul de dispersie coloidală a colesterolului şi nivelul heparinemici, inhibînd procesele care duc la sclerozare. Goldberg crede că efectul iodului s-ar datora influenţei exercitate asupra centrilor de reglare metabolică din sistemul nervos central.

Preparate :

— Tinctură de iod 10%, de 3 ori/zi, cîte 12 picături, pe o perioadă de 10—30 de zile, de mai multe ori pe an.

— Iodura de sodiu sau potasiu 10%, fiole a 10 ml, zilnic, intravenos, o fiolă, pe perioade de 10—20 de zile, de 3—4 ori/an.

— Iozinol (preparat românesc), de 3 ori/zi cîte 15 picături, 3—4 cure pe an de cîte 20 de zile. Noi am observat rezultate la fel de bune cu doze mici 3×3—5 picături/zi, în cură cronică.

4. **Preparate cu conţinut de magneziu.** După Keeser şi Benitz, magneziul exercită o acţiune favorabilă asupra colesterolizei, trombolizei şi fibrinolizei. Se administrează ca magneziu oleat în preparate complexe (Theomagnol, Lipostabil) sau ca sulfat de magneziu 20%, 20 ml i.v. zilnic, în cure de 10—20 de zile, de mai multe ori pe an.

5. **Alte substanţe care accelerează catabolismul lipidic :**

— Etil-flavone-7-oxiacetatul (Oxiflavil, Recordil) scade colesterolul seric, prin îmbunătăţirea esterificării.

— Acetil-T_3-formicacid (TBF-43), preparat japonez, administrat 6 mg/zi timp îndelungat, duce la scăderea nivelului colesterolului, lipoproteinelor şi fosfatidelor serice. Se crede că acţionează printr-un mecanism asemănător hormonului tiroidian.

— Inhibitori ai MAO, care scad colesterolul şi β-lipoproteinele serice atît în experimentul pe animal, cît şi la om. Se administrează 10 mg Nialamide sau 50 mg Iproniazid.

Scanned with OKEN Scanner

6. **Substanţe care acţionează asupra centrilor de reglare vasculară şi metabolică (neurotrope).** Rolul sistemului nervos central, în general, şi al centrilor diencefalici, în special, în reglarea metabolică şi vasculară a organismului este azi binecunoscut. Se atribuie un rol posibil în patogeneza aterosclerozei şi tulburării în activitatea de reglare a centrilor nervoşi superiori. Se ştie că afecţiunea este însoţită, încă din faza ei preclinică, de o serie de tulburări vasomotorii care, la rîndul lor, printr-un mecanism hemodinamic, participă şi influenţează depunerile de lipide în pereţii arteriali. În clinica noastră a fost mult studiată relaţia dintre ateroscleroză şi hipertensiune arterială şi s-a ajuns la concluzia că cele două boli sînt înrudite patogenetic, avînd comun o serie de factori etiologici şi mecanisme patogenetice. Noţiunea de *„boli asociate patogenetic“*, formulată de A. Moga, este azi binecunoscută. A. L. Miasnikov, G. Björk, J. Dahl, C. Lewis, I. Page susţin şi ei că asocierea dintre ateroscleroză şi hipertensiunea arterială nu este întîmplătoare, ci se datoreşte unor factori etiologici comuni. Vlaicu, în teza de doctorat, a adus numeroase argumente în acest sens. Toate aceste date arată că utilizarea mijloacelor terapeutice ale oricărei dintre aceste boli nu are drept scop numai combaterea bolii respective, ci în mare parte — patogenetic şi în mod secundar — şi combaterea şi profilaxia bolilor înrudite. În acest sens, tratarea hipertensiunii arteriale, a obezităţii şi/sau a diabetului zaharat, asociate sau nu cu ateroscleroza, devine o măsură obligatorie în profilaxia şi tratamentul atero-

Scanned with OKEN Scanner

sclerozei. Nu este aci locul să insistăm asupra acestor tratamente. Măsurile comune, regimul alimentar, activitatea fizică, cultura fizică medicală, unele substanţe medicamentoase şi profilaxia sînt discutate în acest volum, la subcapitolele respective. Ne ocupăm aci de utilizarea substanţelor neurotrope şi a hipotensoarelor în tratamentul aterosclerozei.

Miasnikov a observat că administrarea de amital sodic, bromuri etc. inhibă dezvoltarea bolii experimentale la iepuri hrăniţi cu colesterol. Duncan şi Best arată, în experiment pe şobolani, că după administrarea de fenobarbital trigliceridele serice scad semnificativ.

În clinica noastră, Hărăguş şi colab. au demonstrat că administrarea de clorpromazină la iepuri hrăniţi cu colesterol împiedică depunerile de lipide în pereţii arteriali. Tot în colectivul nostru, Vlaicu şi colab. au studiat efectul reserpinei administrate la 40 de bolnavi care prezentau hipertensiune şi ateroscleroză. S-a observat că, paralel cu scăderea valorilor tensiunii arteriale, se obţine şi o tendinţă la normalizare a lipidelor serice. Rezultate mai bune au fost obţinute la bolnavii aflaţi în stadiul I al hipertensiunii arteriale esenţiale, la cei cu valori iniţiale mai mari ale lipidelor serice. În general, rezultatele sînt mai bune la bărbaţi decît la femei. Doza administrată a fost cea cerută de evoluţia valorilor tensiunii arteriale.

Plecînd de la cercetările noastre experimentale şi clinice menţionate mai sus, Cuparencu şi colab. au demonstrat influenţa hipocolesterole-

Scanned with OKEN Scanner

miantă și hipolipemiantă a meprobamatului și imipraminei (Napoton) în experiențe pe animale.

În baza celor de mai sus, considerăm justificată introducerea în arsenalul terapeutic al aterosclerozei și a substanțelor neurotrope. Acestea influențează modificările metabolice, reglementează tulburările vasculare și, în același timp, contribuie la combaterea stării de nevroză, atît de frecventă la bolnavii cu ateroscleroză.

Concluzii asupra tratamentului cu substanțe hipocolesterolemiante — hipolipemiante

Medicul are azi la dispoziție o gamă întreagă de substanțe cu efect hipocolesterolemiant. Pentru aplicarea unui tratament corect, este absolut necesară cunoașterea mecanismului prin care diversele substanțe acționează. Efectul lor se menține de regulă doar pe perioada administrării lor. Ele nu înlocuiesc tratamentul general (cultura fizică medicală, regimul alimentar). Acțiunea lor asupra metabolismului colesterolului interferează deseori și cu alte lanțuri metabolice și astfel devine posibilă apariția fenomenelor secundare nedorite. Avînd acțiune limitată în tratamentul bolii, ele se asociază deseori sub forma unor produși complecși (Lipostabil, Glutergen, Delipină etc.).

Redăm în cele ce urmează compoziția acestor produse :

— Lipostabil : 175 mg fosfolipide esențiale ; 1,5 mg vitamina B_6 ; 1,65 mg vitamină E ; 30 mg teofilină. Doze 3×1—2 capsule, înainte de mîncare.

Scanned with OKEN Scanner

— Glutergon : magneziu glutaminat 230 mg ; kaliu clorid 10 mg ; concentr. de esteri ac. linoleic 34 mg ; lecitină 60 mg ; nicotinoil-amidă 20 mg ; colin-bitartrat 20 mg ; acid colic 6 mg ; calciu 1 mg ; Rutin 3 mg ; vitaminele : A 1300 u. ; B_1 1 mg ; B_2 1,5 mg ; B_6 1 mg ; C 30 mg ; E 5 mg.

— Delipină (vezi la substanţele lipotrope).

Se consideră a fi utile în tratamentul aterosclerozei : clofibratul (Atromid), sitosterolii, colestiramina, heparina injectabilă, acizii graşi nesaturaţi, dextroizomerii hormonului tiroidian, iodul şi neurotropele. În aplicarea tratamentului cu hipocolesterolemiante, medicul trebuie să se orienteze şi să aleagă dintre drogurile pe care le are la dispoziţie pe cele mai eficiente. A alerga după droguri noi, costisitoare, deseori cu eficienţă încă discutabilă, reprezintă o greşeală medicală, economică şi morală.

B. Substanţe cu acţiune fibrinolitică

După cum s-a văzut, în patogenia aterosclerozei se acordă un rol deosebit şi tulburării în activitatea fibrinolitică a plasmei, în sensul că, o dată cu scăderea acesteia, se produc depuneri de fibrină pe suprafaţa endoteliilor vasculare care, pe alocuri, sînt acoperite de endoteliu şi organizate fibros. Relaţia ateroscleroză — activitate fibrinolitică este foarte complexă şi în determinarea ei intervin o serie întreagă de factori. Cunoaşterea mai profundă a proceselor coagulării şi a activităţii fibrinolitice a permis indicarea unor măsuri capabile să influenţeze, sub acest aspect, dezvoltarea bolii. Menţionăm, de la început,

Scanned with OKEN Scanner

că încercările de tratament al afecțiunii cu substanțe fibrinolitice, în etapa actuală, sînt foarte limitate și rezultatele obținute sînt departe de a justifica introducerea acestui tratament pe scară largă.

Dintre substanțele cu acțiune fibrinolitică încercate în tratamentul aterosclerozei (nu al trombozelor vasculare !) menționăm : acidul nicotinic, plasmina, heparina, vitaminele E, B_6, iodul, clofibratul, testosteronul, inhibitorii MAO, pirogenii bacterieni (Pyrexal). Cu privire la mecanismul lor de acțiune, doze, ritm de administrare, efecte secundare, etc., a se vedea subcapitolul anterior („Hipocolesterolemiante"). Notăm aci rezultatele obținute de Baciu și colab. care au reușit, prin doze mici de heparină asociată cu acid nicotinic, să obțină o subțiere a filmului de fibrină la nivelul capilarelor și să faciliteze difuziunea oxigenului în țesuturi. Prin aceasta, sensibilitatea la hipoxie a bolnavilor cu ateroscleroză este mult diminuată.

În general însă, încercările făcute cu astfel de preparate de a stimula fibrinoliza endogenă nu produc decît activări de scurtă durată și organismul devine din ce în ce mai areactiv la astfel de preparate. Din acest motiv terapia de stimulare de durată a fibrinolizei nu poate constitui un mijloc de influențare a fibrinolizei. Se consideră deci că tratamentul aterosclerozei cu substanțe cu acțiune fibrinolitică este încă în curs de experimentare. Rolul lor în acest tratament urmează să fie stabilit prin cercetări ulterioare

Scanned with OKEN Scanner

C. Substanţe cu acţiune asupra metabolismului peretelui vascular

Rolul peretelui arterial în etiopatogenia aterosclerozei a fost şi este încă amplu discutat. S-a văzut, în capitolele anterioare, cum uneori tulburarea metabolică din peretele vascular poate constitui condiţia primară în dezvoltarea bolii şi s-a insistat asupra rolului deosebit jucat de peretele vascular în realizarea afecţiunii. Toate aceste elemente au justificat încercările de a influenţa starea peretelui arterial prin diferite substanţe medicamentoase. Au fost preconizate măsuri pentru creşterea rezistenţei, pentru diminuarea permeabilităţii intimei pentru colesterol, diminuarea sintezei colesterolului la nivelul peretelui etc. Încercările de pînă acum au dus la fabricarea unui număr relativ mare de droguri, care însă din păcate, nu s-au arătat a fi eficiente. În principiu, sînt substanţe cu acţiune asupra enzimelor care intervin în metabolismul peretelui arterial. Sînt fie simple substanţe, cu acţiune enzimatică sau antienzimatică, fie, mai frecvent, se realizează combinaţii cu alte substanţe medicamentoase, în special cu „extrase de organ". Aceste preparate sînt cunoscute în comerţ mai ales sub denumirea de „antiscleroase" :

— *Antihialuronidaza* este introdusă de Moses în tratamentul aterosclerozei, încă din 1954, acesta fiind bazat pe constatarea că hialuronidaza măreşte permeabilitatea intimei pentru colesterol. Nu există o experienţă largă cu acest preparat.

— *Elastaza,* deşi depolimerizează mucopolizaharidele ţesutului elastic, tinde să distrugă fibrele pereţilor arteriolari ; s-a demonstrat că, administrată parenteral, duce

Scanned with OKEN Scanner

la ameliorarea stării peretelui arterial şi, în acelaşi timp, produce şi o scădere a colesterolului seric, a β-lipoproteinelor şi a mucopolizaharidelor. În practică, se administrează sub forma unui amestec de fermenţi (tirozinază, triptază, citrogenază, lipoxidază şi aminoxidază). Nu a intrat în arsenalul terapeutic larg întrebuinţat.

— *Chelatorii magnezieni, flavonici,* par a exercita o acţiune protectoare asupra arterelor ca frenatori ai elastazei. Cercetările sînt în curs.

— *Vaselastica* este un preparat enzimatic care conţine tirozinază, triptază şi alte enzime care intervin în metabolismul lipidic şi în dezaminarea unor acizi aminaţi. Hochrein citează o serie de cercetări în care aplicarea acestui preparat a dat rezultate bune, influenţînd favorabil elasticitatea vasculară şi înlăturînd depunerile lipidice din artere.

— *Extractele de organe* (Padutin, Recosin) exercită doar o acţiune asemănătoare cu a histaminei. În mod invariabil, după cum afirmă W. Modell, acestea se dovedesc a fi fără folos în tratamentul aterosclerozei.

— *Imunizarea cu ser* anti-β-lipoproteinic a fost preconizată de Gerö, în baza cercetărilor experimentale.

În concluzie, în etapa actuală nu avem la dispoziţie medicamente care, prin aplicarea lor, să influenţeze favorabil metabolismul peretelui vascular şi, prin aceasta, evoluţia bolii. Acest capitol de terapeutică este în plină etapă de căutări.

D. Tratamentul tulburărilor de circulaţie

Într-o anumită fază a evoluţiei bolii, atunci cînd la nivelul artelor de tip elastic dintr-un anumit teritoriu al organismului depunerile de lipide în peretele arterial şi reacţia scleroasă din partea acestuia au atins un anumit grad, se realizează condiţia unei tulburări în circulaţia teritoriului respectiv. Desigur că multă vreme „obstacolul“ sau „îngustarea lumenului“, sînt

Scanned with OKEN Scanner

compensate și irigarea teritoriului respectiv nu suferă. Urmează apoi o perioadă în care, la solicitări de „plus circulator", irigația devine insuficientă și apare și simptomatologia clinică a „claudicației de efort" (coronariană, cerebrală, mezenterică, periferică). Într-o ultimă etapă, cînd îngustarea lumenului arterial prin procesul de ateroscleroză a atins un grad sever (peste 75% din calibru), insuficiența de irigare, de aport circulator este prezentă și în stare de repaus. Este faza insuficienței arteriale cronice.

În afară de această evoluție, lent-progresivă, există posibilitatea apariției unor complicații prin care sindromul de obliterare arterială se realizează în mod acut. Aceasta se produce mai frecvent prin tromboză, foarte deseori favorizată de o hemoragie subintimală în placa ateromatoasă ; mai rareori la baza obliterărilor acute stă embolia arterială.

Desigur că în planul terapeutic al aterosclerozei trebuie să fie incluse și măsurile menite să combată tulburările de circulație, atunci cînd ele există. Aceste măsuri vin numai să completeze, și nu să înlocuiască tratamentul general și tratamentul hipolipemiant, hipocolesterolemiant. Ele nu sînt necesare în toate cazurile și diferă după sediul și gradul tulburării de circulație realizate.

În cele ce urmează ne vom ocupa, pe scurt, doar de tratamentul tulburărilor de circulație, realizate prin ischemia progresivă produsă de evoluția aterosclerozei, și nu ne vom ocupa de tratamentul complicațiilor (infarct miocardic, mezenteric, accidente vasculare, cerebrale etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Deşi, în general, pentru combaterea tulburărilor de circulaţie ne stau la îndemînă aproximativ aceleaşi mijloace terapeutice, indiferent de teritoriul arterial pe care se produc, totuşi, din cauza particularităţilor de reacţie şi de compensare circulatoare a diverselor sectoare vasculare, există şi particularităţi în alegerea şi aplicarea diverselor măsuri terapeutice. Vom analiza doar particularităţile tratamentului aterosclerozei cerebrale, coronariene, mezenterice şi periferice.

a) *Tratamentul aterosclerozei cerebrate* *

Principii de tratament. Factorul anatomic principal de combătut constă în formarea şi creşterea progresivă a ateromului, putînd duce la stenoză şi la obstrucţie arterială.

Tulburările hemodinamice cu caracter general care trebuie tratate sînt hipotensiunea şi hipertensiunea sistemice ; ele determină scăderea debitului cerebral, respectiv spasmul cerebral (a cărui existenţă este însă discutată).

Înapoia sediului stenozei sau obstrucţiei vasculare se instalează modificări hemodinamice locale. Acestea sînt : încetinirea circulaţiei cerebrale şi scăderea debitului sanguin, a căror corectare este de dorit.

În general, nici un procedeu terapeutic nu are o eficienţă ştiinţific dovedită, în afară de chi-

* Simptomele insuficienţei cronice, de origine aterosclerosă, ale circulaţiei cerebrale sînt redate, în parte, la începutul capitolului al VI-lea. Tratamentul tulburărilor acute aparţine neurologului.

Scanned with OKEN Scanner

rurgia vasculară directă, care își propune eliminarea obstacolului vascular organic.

Mijloace de tratament. Măsurile de combatere a aterosclerozei cerebrale sînt cele descrise în acest capitol în legătură cu ateroscleroza în general.

Ca o particularitate a acestei localizări precizăm că heparina, în dozele care combat dislipidemia, dar nu influențează coagulabilitatea, poate fi administrată fără restricții. În doze anticoagulante, întocmai ca restul anticoagulantelor, prescrierea ei este controversată, din cauza pericolului real al hemoragiei cerebrale.

Unii autori recomandă anticoagulantele (heparină sau derivați cumarinici), îndeosebi pentru prevenirea atacurilor ischemice trecătoare, care au ca substrat stenoza arterială. Aceste droguri ar împiedica evoluția stenozei spre obliterare. Eficiența lor se manifestă mai ales dacă sînt administrate timp de 6—12 luni. Continuarea terapiei peste acest interval de timp este contraindicată, deoarece duce la complicații hemoragice cerebrale. După o întrerupere de cîtva timp, tratamentul poate fi reluat.

Tratamentul hipo- și hipertensiunii arteriale este cel obișnuit, cu mențiunea ca scăderea tensiunii să fie moderată și foarte atent supravegheată. Într-adevăr, la ateroscleroși, din cauza îngustării lumenului arterial, se poate instala deficitul circulator cerebral la valori care, la un individ normal, nu produc tulburări. Unele observații clinice de ameliorare a circulației cerebrale după trecerea de la fibrilația atrială (chiar cu un ritm ventricular de 80—90/min.) la

Scanned with OKEN Scanner

ritmul sinuzal demonstrează repercusiunea stărilor hemodinamice sistemice asupra circulației creierului. Din cele de mai sus reiese importanța tratamentului insuficienței cardiace în ateroscleroza cerebrală.

Redresarea tulburărilor hemodinamice locale rămîne încă o problemă în studiu. Mecanismul autoreglator al circulației cerebrale face din ea un teritoriu „protejat", asupra căruia medicamentele vasodilatatoare — atît de frecvent prescrise — au o acțiune dintre cele mai incerte și mai puțin științific dovedite. În plus, pentru a avea un efect pozitiv în ateroscleroza cerebrală, unui drog i se cere să producă vasodilatația locală și diminuarea rezistenței periferice, dar fără să scadă sensibil tensiunea arterială generală.

Oarecare rezultate s-au obținut prin perfuzii de papaverină în doze de 0,012 g, prin Hidergin (dehidrogenat al secarei cornute) sau prin asocierea acestor două droguri. În măsura în care este permis să se vorbească azi în terapeutică de „impresii clinice", ultimul preparat ne-a dat rezultate mulțumitoare.

Terapia de elecție este cea chirurgicală directă pe arterele carotide și vertebrale extracraniene (endarterectomie, *by-pass* etc.).

b) *Particularitățile tratamentului aterosclerozei coronariene*

Scopul tratamentului constă în prevenirea sau oprirea dezvoltării aterosclerozei coronariene, prevenirea, reducerea și suprimarea atacurilor de

Scanned with OKEN Scanner

angină pectorală, prevenirea constituirii trombozei coronariene. Pentru aceasta este necesar tratamentul bolii de bază, tratarea și îndepărtarea factorilor favorizanți și/sau precipitanți. În privința tratamentului bolii de bază, măsurile tratamentului general și ale medicației hipolipemiante, hipocolesterolemiante trebuie aplicate în mod diferențial, individualizat, sistematic și perseverent.

Ca particularități, amintim doar că este necesară o reglementare în programul de activitate zilnică, corespunzătoare gradului de insuficiență coronariană. Se va acorda o atenție deosebită distanțelor de parcurs, vitezei cu care se parcurge distanța și condițiilor meteorologice (frig, vînt) în care se realizează activitatea fizică, plimbarea etc. Nu se recomandă repaus la pat decît în sindromul intermediar, în angorul sever evolutiv și în infarctul miocardic. Se recomandă, sub supraveghere medicală, cultura fizică medicală. De asemenea, atenția trebuie îndreptată și înspre psihicul bolnavului, psihoterapia dovedindu-și rezultatele în special în profilaxia crizelor anginoase.

În privința *regimului alimentar* este necesar să se asigure totalul caloric corespunzător activității depuse și menținerii bolnavilor în limitele greutății-standard. Se va evita și se va combate supragreutatea. În general, rația calorică va fi de 1 800—2 000 cal./zi, cu 25% lipide.

Tutunul va fi proscris. Se vor permite cafea și ceai în cantități moderate. Alcoolul (are efecte

sedative) va fi permis în cantităţi moderate la cei obişnuiţi cu consumul de alcool.

Tratamentul cu substanţe hipocolesterolemiante va fi susţinut, necesitînd drogurile cele mai active, fără riscuri pentru coronare. Se preferă heparina, heparinoizii, clofibratul, acidul nicotinic şi „complexele hipolipemiante". Hormonii tiroidieni şi analogii lor prezintă riscul agravării fenomenelor de insuficienţă coronariană. Din această cauză ei vor fi întrebuinţaţi cu prudenţă sub control medical şi deseori asociaţi cu un coronarodilatator.

Tratamentul medicamentos al insuficienţei coronariene („coronarodilatatoare"). Nu este locul de a insista aci asupra patogenezei crizei de angină pectorală şi nici asupra mecanismului prin care diversele substanţe medicamentoase o influenţează. Esenţial este faptul că aşa-zisele medicamente „coronarodilatatoare" îmbunătăţesc echilibrul dintre aportul şi necesităţile în oxigen de la nivelul miocardului.

Medicaţia folosită în tratamentul crizei anginoase :

Nitriţii, cuprind o listă de droguri, compuşi ai acidului azotos (nitritul de Na şi nitritul de amil) şi ai acidului azotic (nitroglicerina). Au acţiune de relaxare a musculaturii netede (arterială, intestinală, biliară, ureterală şi bronşică). Se pare că au acţiune selectivă asupra coronarelor, reducînd consumul de oxigen al miocardului.

Nitriţi cu acţiune rapidă (cu efect la cîteva secunde) :

— amil-nitritul, substanţă volatilă ; doze de 0,2 mg, prin inhalaţii dintr-o perlă ; dozaj greu, miros neplăcut ;

— octil-nitritul, soluţie 1% pentru inhalaţie (costisitor) ;

— gliceril-trinitratul (nitroglicerina), cel mai întrebuinţat coronarodilatator. Doze comprimate de 0,4—

Scanned with OKEN Scanner

0,5 mg, în administrare sublinguală. Este foarte indicat în profilaxia crizei de angor, luat cu 15 minute înainte de expunere la „risc". Este distrus în ficat ; de aceea, în administrarea *per os* nu are efect. Din acelaşi motiv, tabletele de nitroglicerină cu acţiune de durată, administrate *per os*, sînt practic fără valoare. Tot fără valoare este şi administrarea a 3—5 tablete zilnic, fără discernămînt şi fără legătură cu factorii de declanşare a crizei.

Preparatele româneşti sînt : Nitroglicerina (comprimate de 0,5 mg şi soluţia alcoolică 1% ; se administrează sublingual, cîte 1 comprimat sau 3 picături din soluţie), Nitroglicerin-cofein (drajeuri cu 0,03 mg nitroglicerină şi 20 mg cofeină ; doza este de 1 drajeu, sublingual), Nitroglicerin-papaverin (drajeuri cu 0,3 mg nitroglicerină, 20 mg papaverină şi 20 mg *natrium nitrosum ;* doza este de 1 comprimat sublingual).

Nitriţi cu acţiune prelungită. Grupul cuprinde de regulă nitraţi organici consideraţi ca „nitriţi", pe baza efectelor lor farmacologice. Riseman şi colab. au arătat că aşa-zişii nitraţi organici cu acţiune prelungită sînt în mare parte distruşi în tractul gastro-intestinal şi ficat, cînd sînt administraţi *per os*. Introduşi în terapeutică cu mult entuziasm, au fost repede puşi sub semnul întrebării, din cauza rezultatelor slabe obţinute în profilaxia anginei pectorale. Din acest grup, în continuă cercetare şi îmbogăţire, fac parte :

— Eritritil-tetranitrat (doze 30 mg *per os* sau 5—15 mg sublingual).

—Pentaeritrol-tetranitrat (Peritrate, Pentritol, Nitropentol ; doze : 10—20 mg *per os).*

— Trolnitrat-fosfat (Metamine, Nitretamin, 2 mg *per os*).

— Manitol-hexanitrat (Maxitate, Nitranitrol : 15—30 mg).

— Isorbid-dinitrat (Isordil : 10 mg *per os*).

— Clonitrat (Dylate : 0,6 mg *per os*).

— Propatil-nitrat (Etrynit : încă sub control).

Preparatele de mai sus se administrează la interval de 6 ore. De obicei se administrează în mixturi cu sedative sau tranchilizante. Din cauza efectelor mult discuta-

Scanned with OKEN Scanner

bile, pacienţii sînt sfătuiţi să aibă asupra lor şi nitroglicerină „pentru orice eventualitate".

Substanţe noi, sintetice, cu acţiune coronarodilatatoare şi efect antianginos :

— Dipyridamole (Persantin) : drajeuri a 25 mg, 4—6/zi, *per os*. Deşi în Europa sînt cîteva studii optimiste, în S.U.A. este considerat ca avînd efecte slabe. Efectele secundare (tulburări gastro-intestinale, ameţeli, vasodilataţia periferică, hipotensiune, lipotimie) apar frecvent şi sînt în funcţie de doza administrată. Există şi fiole de 10 mg pentru administrarea intravenoasă. Sedopersantin este o combinaţie de Persantin 50 mg + acid fenil-etil-barbituric 20 mg.

— Phenylamina (Segontin) : drajeuri a 60 mg, 4—6/zi ; fiole a 10 mg, 1—2 fiole/zi.

— Benziodaronul (Amplivix) : drajeuri a 30 mg 4—6/zi.

— Trimetazidina (Vastarel) : comprimate a 100 mg, 3—4/zi.

— Dibazolul (Tromsedan) : drajeuri a 60 mg, 4—6/zi.

— Pronetalolul (Nethalid) : comprimate a 1 mg, 4—6/zi.

— Propranolol (Inderal) : comprimate a 10 şi 40 mg, 2—4/zi, fiole a 5 mg, administrate intravenos.

— Inhibitorii MAO, un grup mare : Iproniazid (Marsilid-toxic), Isocarboxazid (Marplan), Pheniprazin (Catron-toxic), Nialamide (Niamid : 3 × 25 mg/zi). Se spune că acest grup ar fi cel mai eficient în profilaxia anginei pectorale. Pot da însă fenomene toxice grave, hipotensiune. Se crede că ar influenţa în bine doar starea psihică, îndepărtînd anxietatea şi senzaţia neplăcută întîlnite în insuficienţa coronariană. După cum afirmă W. Modell, este cazul să ne îndoim de eficienţa lor în insuficienţa coronariană.

Xanticele. Se consideră că au un efect slab în prevenirea atacului de angină pectorală. Se ştie încă puţin despre acţiunea lor farmacologică. Se utilizează mai frecvent în asociaţie cu alte substanţe medicamentoase :

— Teofilinatul de colină (Colefilin), comprimate a 100 mg, 3—4/zi.

— Aminofilina (Miofilin), comprimate a 100 mg, 3—4/zi, fiole a 240 mg, 1—2/zi, intravenos.

Scanned with OKEN Scanner

— Carena și Sedocarena, comprimate a 50 mg, 3—4/zi.

— Metilglutaminoteofilină (Glucofilină), fiole a 500 mg, 1—2/zi, intravenos.

— Nicotinatul de teofilină (Complamin), comprimate a 300 mg, 3—4/zi, fiole a 300 mg, 1—2/zi, intravenos.

Derivați ai cromonei, substanțe miolitice cu acțiune coronarodilatatoare relativ redusă :

— Metil-3-cromona (Spasmocromona), drajeuri a 100 mg, 3—4/zi.

— Etilflavona 7-oxiacetat (Oxiflavin, comprimate a 15 mg, 4—6/zi ; Recordil, comprimate de 20 mg, 3—4/zi).

Kelina și substanțele derivate (extrase din semințele plantei *Amni Visnaga)* dilată vasele sanguine și cresc fluxul în arterele coronare la animalul sănătos. Încercările la om au dus la rezultate încă neconcludente. Din această grupă menționăm Vibelinul (Visnadine, Vibeline), comprimate a 25 mg — 3—6/zi — și Chelinul, comprimate a 50 mg — 3—4/zi.

Papaverina și compușii similari sînt buni dilatatori arteriali, dar nu coronarieni. Se întrebuințează ca medicație adjuvantă, sub formă de fiole sau în pulbere.

Medicamente cu acțiune sedativă, antialgică :

— Bromuri, fenobarbital și cloralhidrat, în doze obișnuite.

— Tranchilizante (Meprobamat, Clorpromazine, Diazepoxid).

Alcaloizi ai opiului și analgezicele de sinteză cu proprietăți analoge : Morfină, Opical, Mialgin (fiole), Sintalgon, Mecodin (comprimate) ; sînt utile mai ales în tratamentul infarctului miocardic.

Alte substanțe medicamentoase :

— *Heparina.* S-a încercat administrarea heparinei în profilaxia anginei pectorale și a infarctului miocardic, prin doze mari, repetate la 4—6 ore interval. Rezultatele publicate în literatură nu sînt concludente. Noi administrăm heparina în sindromul intermediar în aceeași posologie, ca și în infarctul miocardic (100 mg la 4 ore, intravenos, în prima zi ; la 6 ore în a 2-a zi, cînd se introduce în tratament și cumarina, și la 8 ore în a 3-a zi de tratament. Se continuă tratamentul cu cumarinice

Scanned with OKEN Scanner

sub controlul laboratorului). Am obținut în unele cazuri rezultate bune. Mulți autori nu au confirmat rolul heparinei și al cumarinei în tratamentul profilactic al anginei pectorale. Alții însă îl acceptă, mai ales la persoane tinere.

— *Griseofulvin :* rezultate încă discutabile.

— *Chelatorii calciului (EDTA)* ar fi utili în tratamentul sclerozei arterelor coronare, cînd nu reacționează la tratamentul cu nitriți. Reprezintă încă un procedeu netestat, hazardat.

— *ATP (Trifosfaden).* Deși s-au publicat rezultate favorabile, totuși dozele întrebuințate au fost atît de mici, încît este îndoielnic că rezultatele obținute s-ar fi datorit acțiunii ATP.

Alte măsuri terapeutice în ateroscleroza coronariană :

— Producerea unei *stări hipometabolice generale* prin realizarea hipotiroidismului, în cazurile în care insuficiența coronariană (crizele dureroase) nu poate fi controlată cu mijloacele obișnuite de tratament. Hipotiroidismul se realizează prin administrarea de substanțe antitiroidiene de sinteză sau prin radioiod.

— *Injecții paravertebrale cu alcool,* realizînd infiltrarea simpaticului toracic la nivelul primilor 5—6 ganglioni. Se fac 5 ml alcool 95°, după o prealabilă administrare locală de procaină. Se obține blocarea impulsurilor dureroase plecate de la inimă. Se indică în cazuri de angină pectorală rebelă la tratamentele obișnuite. Friedberg citează o serie de autori care au obținut rezultate bune prin acest procedeu. Drept complicații pot surveni mai frecvent nevrita intercostală și mai rar pleurita sau un pneumotorace.

— *Röntgenterapie* aplicată pe coloana vertebrală, cînd este prezentă intricarea vertebro-

Scanned with OKEN Scanner

coronariană (spondiloză). Cu această metodă am reuşit, la cîţiva bolnavi, să îndepărtăm crize anginoase frecvente, rebele la altă medicaţie.

— *Tratamentul chirurgical în ateroscleroza coronariană.* Se pot face : rezecţia fibrelor care transmit durerea, tiroidectomie totală sau subtotală, anastomoze între coronare şi sistemul arterial, aducerea de vase colaterale pentru nutriţia inimii, ligatura marilor vene cardiace, dezobstrucţia coronariană prin endarterectomie etc. Este un tratament de excepţie, în cazuri disperate, la care nici unul din celelalte mijloace terapeutice nu a dat rezultate satisfăcătoare.

c) *Particularităţile tratamentului aterosclerozei arterelor mezenterice*

Arterele mezenterice dispun de o reţea săracă de anastomoze, fapt care explică apariţia relativ frecventă a fenomenelor de insuficienţă cronică a circulaţiei locale. Simptomatologia clinică se ascunde deseori în complexe care amintesc de gastrite, colite, constipaţie, pancreatopatii etc. În tratamentul acestei localizări a bolii trebuie să se ţină cont de faptul că efortul, cerinţa de „plus circulator", se realizează în timpul digestiei. Din această cauză, pe lîngă restricţiile şi indicaţiile generale ale regimului alimentar, se recomandă o atenţie sporită şi pentru pregătirea şi administrarea alimentelor. Se vor indica alimente uşor digerabile (prin natura lor sau prin preparare culinară), repartizate pe mese cantitativ mici, mai frecvente.

Scanned with OKEN Scanner

În privința tratamentului medicamentos, „vasodilatator", se utilizează, de regulă, substanțe cu acțiune litică asupra musculaturii netede :

— Nitriți (Nitroglicerină, Nitroglicerin-papaverină, în timpul crizei sau preventiv).

— Xantice : Miofilin (Hațieganu).

— Spasmocromonă, papaverină și compuși similiari.

— Medicația adjuvantă : cărbune adsorbant, colagoge.

d) *Tratamentul aterosclerozei obliterante a membrelor* *

Principiile tratamentului obliterărilor aterosclerotice ale arterelor membrelor inferioare. Fiind vorba de procese stenozante sau obliterante organice, prin terapia conservativă nu se poate obține refacerea lumenului vasului lezat ; în acest scop nu sînt eficiente decît intervențiile chirurgicale directe (pe artere).

---

* Avînd în vedere că marea majoritate a aterosclerozelor obliterante periferice se observă la nivelul membrelor inferioare, nu ne vom ocupa decît de această localizare a bolii.

Clasificarea stadială adoptată de noi este următoarea : stadiul I, cu dureri necaracteristice, survenind mai ales după ce membrul inferior a fost ținut timp mai îndelungat în poziție fixă ; stadiul II, cu dureri de tipul claudicației intermitente ; stadiul III, cu dureri continue, în repaus, atenuate în poziția declivă a membrelor inferioare ; stadiul IV, cu dureri continue, neinfluențate de poziția membrelor, cu fenomene de prenecroză sau necroză constituită.

Scanned with OKEN Scanner

Prin metodele care se adresează factorilor cauzali ai aterosclerozei se produc ameliorări, uneori remisiuni clinice, doar în fazele incipiente, rareori în cele înaintate. În general, ele nu fac decît să oprească procesul evolutiv al substratului anatomic.

Terapia de bază este cea patogenetică ; ea tinde la combaterea spasmului și favorizarea dezvoltării circulației colaterale în teritoriul tributar arterei obliterate.

Prescripțiile igienice și dietetice sînt cele expuse la „Tratamentul general", plus cîteva indicații speciale pentru ateroscleroza obliterantă periferică.

Tratamentului simptomatic îi revine un rol de seamă în acele cazuri în care durerile sînt mari, constituind, prin intermediul sistemului nervos, un factor de agravare a spasmului vascular colateral (cerc vicios) și periclitînd starea generală a bolnavului prin insomnie. Se utilizează calmante ale durerii (antinevralgice, opiacee etc.).

Mijloace de tratament. Mijloace care se adresează factorilor cauzali (sau favorizanți).

Medicul trebuie să descopere acești factori, în fiecare caz, cu ajutorul unei anamneze minuțioase și al observației clinice. În general se depistează doi sau mai mulți din factorii discutați la capitolul etiologiei aterosclerozei.

Ne mărginim să accentuăm aci importanța deosebită a abstinenței față de tutun și a reechilibrării metabolismului hidraților de carbon, chiar în forma latentă de diabet, evidențiată doar prin diversele probe de încărcare cu glucoză. Cea mai mare parte a bolnavilor ajunși la am-

Scanned with OKEN Scanner

putaţie se recrutează dintre cei care nu au respectat contraindicaţia de a fuma. Pentru aceşti tabagici pasionaţi, unii recomandă consult cu psihiatrul, iar alţii, rularea între degete a unui obiect de forma ţigaretei (de exemplu un creion), pentru a „linişti agitaţia degetelor" (Ratschow). Prin abstinenţă faţă de tutun şi tratamentul diabetului zaharat am reuşit, uneori în stadii avansate ale bolii, să obţinem ameliorări remarcabile ale indicelui de claudicaţie şi, uneori, chiar dispariţia tulburărilor trofice la bolnavi în vîrstă de peste 70 de ani (Şt. Hărăguş şi colab.)

Astfel este cazul unui bolnav de 72 de ani care de 6 ani prezintă claudicaţie intermitentă cu evoluţie lent-progresivă. În perioada dinaintea internării, durerile de la nivelul gambelor apăreau după 20—30 de paşi, I se recomandă abandonarea tutunului ; bolnavul era un fumător pasionat : fuma 30—40 de ţigări/zi, dar nu da importanţă acestei indicaţii. Durerea din gambe fiind tot mai intensă, se internează în clinică. Se constată lipsa pulsului pedios, oscilaţiile mult reduse în treimea inferioară a gambelor, mai ales la membrul inferior stîng. Se face din nou indicaţia de a nu mai fuma ; de această dată, bolnavul o respectă. Fără nici un alt tratament, bolnavul observă o ameliorare după cîteva zile. Fiind externat şi revăzut după 3 luni, se constată că rezultatele bune se menţin. Obiectiv se înregistrează o creştere a indicelui oscilometric şi a temperaturii cutanate la nivelul membrelor inferioare.

A doua observaţie care ilustrează importanţa reechilibrării metabolismului hidraţilor de carbon în tratamentul arteriopatiilor cronice degenerative este aceea a unui bolnav în vîrstă de 67 de ani, din mediul rural, care se prezintă pentru o gangrenă la nivelul regiunii calcaneene stîngi, care a fost precedată de claudicaţie intermitentă, datînd de cîteva luni. Se precizează diagnosticul de diabet zaharat cu arteriolopatie diabetică în faza de gangrenă. Echilibrarea singură a diabetului a dus atît la vindecarea gangrenei, cît şi la dispariţia claudicaţiei.

Scanned with OKEN Scanner

În fiecare caz se combate dislipidemia prin metodele dietetice, igienice şi medicamentoase indicate la „Tratamentul general".

Mijloace patogenetice. Dilatarea şi favorizarea dezvoltării circulaţiei colaterale se pot obţine prin : a) metode conservative şi b) chirurgicale.

a) În practica medicală, vasodilatatoarele se bucură pînă în prezent de o apreciere pe cît de mare, pe atît de nemeritată. S-a arătat că ele sînt fără efect de durată, acţiunea lor durînd cel mult cîteva ore, şi că, prin efectul lor hipotensiv şi vasodilatator general (interesînd deci şi arterele sănătoase), ele determină, uneori, diminuarea irigaţiei teritoriului ischemiat (ale cărui vase bolnave răspund mai puţin la drogurile vasodilatatoare decît cele sănătoase). În cartea lui Allen-Barker şi Hines li se rezervă doar cîteva rînduri sceptice la capitolul „Arterioscleroza obliterantă". Despre papaverină şi derivatele sale se afirmă în această monografie că au „o valoare mică în stadiile cronice ale bolii", iar despre Priscol se spune că produce „o oarecare vasodilataţie în extremităţile normale, dar nu este o dovadă evidentă a vasodilataţiei în extremităţile afectate de boala arterială ocluzivă". Este greu de conceput, spune I. S. Wright, că vasodilataţia întregii circulaţii periferice, prin administrarea orală de vasodilatatoare, face să crească afluxul sanguin într-o anumită regiune, cît timp volumul de sînge total nu creşte. În general, experienţa clinicii noastre pledează în acelaşi sens. Unii publică rezultate bune cu Hidergin.

Scanned with OKEN Scanner

Rațional, vasodilatatoarele pot fi administrate doar cu titlul de terapie adjuvantă, în injecții intraarteriale (femurale), în ocluziile arteriale acute sau pentru calmarea temporară a durerii în arteriopatiile cronice (novocaină etc.).

În ultimul timp însă, un colectiv al acestei clinici a introdus, pare-se pentru prima dată în tratamentul aterosclerozei obliterante periferice, Guanethidin (Ismelin), cu rezultate deosebit de mulțumitoare în toate stadiile evolutive. Prin acest medicament s-a înregistrat creșterea indicelui de claudicație și a temperaturii cutanate, ceea ce dovedește că drogul influențează atît circulația musculară, cît și pe cea a tegumentelor.

Un bolnav de 54 de ani se internează cu diagnosticul de „ateroscleroză obliterantă a membrului inferior drept, în stadiul II", care a debutat înainte cu 3 ani. I.O. la gamba dreaptă (1/3 inf.) = 0,5 div. rămîne nemodificat după tratament, întocmai ca și probele de postură. Proba Master = 2 minute înainte ; crește la 6 minute după tratament. Timpul de claudicație crește de la 300 de pași la 1 500 de pași în urma tratamentului. Temperatura cutanată a crescut în medie (în diverse puncte) cu 1°,5. Ameliorarea funcțională s-a produs prin deschiderea circulației colaterale arteriolo-capilare, nepulsatile, după cum o dovedește I.O. rămas neinfluențat.

În clinică întrebuințăm în mod curent 3 procedee, în scopul combaterii vasoconstricției periferice.

Metoda imaginată de Nussbaum și Nösske constă în scarificarea tegumentelor gambei bolnave, cu un scarificator, de-a lungul a mai multor linii longitudinale ale gambei ischemiate, după care se aplică un pansament aseptic. Se repetă scarificarea de mai multe ori. Singurul pericol

Scanned with OKEN Scanner

constă în infectarea scarificaţiilor la diabetici. Rezultatele terapeutice se atribuie resorbţiei de proteine, deci unei acţiuni cu caracter general, a cărei consecinţă este schimbarea reactivităţii. Metoda acţionează, probabil, şi ca o terapie reflexă.

Un bolnav de 64 de ani se internează în serviciul nostru cu fenomene de claudicaţie intermitentă în gamba şi coapsa stîngă. Se pune diagnosticul de ateroscleroză obliterantă în stadiul II. Se aplică tratamentul prin scarificare. Timp de 9 ani, fără a urma vreun tratament, nu a mai prezentat claudicaţie intermitentă, putînd să-şi exercite nestingherit profesiunea de muncitor forestier.

Am aplicat în cîteva cazuri, cu rezultate neaşteptat de bune, uneori la bolnavi la care alte tratamente (inclusiv simpatectomia) au rămas fără efect, barbotajul l.c.r., imaginat de Speranski. Bolnavului în poziţie şezînd i se face o puncţie lombară cu o seringă de 10 ml. Se extrage şi se reintroduce lichidul de 8—20 de ori, nu prea încet, dar nici prea repede ; ultima cantitate de 10 ml nu se reintroduce.

Este un mijloc de tratament nespecific, o formă a terapiei prin şoc, avînd drept rezultat normalizarea tonusului funcţional al centrilor vasomotori. Metoda este contraindicată la coronarieni, debilitaţi, înaintaţi în vîrstă, din cauza efectului de şoc pe care îl produce.

De 14 ani am introdus în tratamentul obliterărilor arteriale cronice periferice pompajul arterial (Şt. Hărăguş şi colab.). Bolnavul fiind în decubit dorsal, se introduce în artera femurală, sub arcada crurală, un ac de puncţie venoasă, la care se adaptează o seringă de 10—20

Scanned with OKEN Scanner

ml, în care se aspiră sînge care se reinjectează cu anumită presiune în arteră. Se pompează într-o şedinţă 100—400 ml sînge. Procedeul se execută mai uşor dacă se introduce în seringă puţin citrat de sodiu 3,8% şi dacă se plasează sub şezutul bolnavului o planşetă de lemn. La membrul la care se execută pompajul, uneori şi la membrul opus, apar, în cursul manevrei şi/sau după ea, o roşeaţă a tegumentelor, creşterea temperaturii cutanate şi, în unele cazuri, parestezii. Ca efecte la distanţă ale acestei acţiuni asupra baroreceptorilor arteriali, semnalăm modificări pletismografice la membrele superioare, de gradele I, II şi III (ultimele reflectînd acţiunea acestei metode asupra centrilor nervoşi superiori), hipersomnie, o leucocitoză care depăşeşte uneori cifra de 23 000/mm^3, modificarea undei pulsatile. Aceste fapte arată că pompajul arterial antrenează întreg organismul în procesul de sanogeneză, întocmai ca orice terapie nespecifică, prin şoc, cu care are multe laturi comune. Am aplicat acest procedeu în toate stadiile evolutive ale obliterărilor arteriale periferice cronice — atît în cele inflamatoare (trombangeită obliterantă), cît şi în cele aterosclerotice —, cu rezultate superioare în ultimele. Nu rareori asistăm la ameliorarea evidentă sau chiar la dispariţia claudicaţiei intermitente după primul sau al doilea pompaj arterial. În stadiul IV, dacă tulburările trofice nu sînt prea înaintate, se poate obţine regresarea lor. Rezultatele se menţin luni sau chiar ani de zile. În caz de recidivă, se repetă tratamentul.

Scanned with OKEN Scanner

Piretoterapia care, în prezent, ni se pare cea mai bună metodă terapeutică în trombangeita obliterantă, unde am aplicat-o cu rezultate spectaculare, chiar în cazurile de ulceraţii sau necroze pînă în imediata apropiere a periostului, nu o prescriem în ateroscleroza obliterantă, avînd în vedere faptul că, în această boală, există aproape totdeauna şi alte localizări ale procesului degenerativ (coronare etc).

b) Simpatectomia lombară este urmată de o vasodilataţie de durată şi are avantajul de a interesa numai membrul bolnav, şi nu organismul în întregime, favorizînd astfel, în mod electiv, teritoriul ischemiat. Rezultate bune se observă mai ales în durerile de repaus şi tulburările trofice nu prea avansate ; mai puţin bune în claudicaţia intermitentă. Simpatectomia nu este indicată în stadiul I, în care se obţin rezultate prin metode conservative, şi în stadiul IV, cînd necroza şi ulceraţiile sînt extinse, depăşesc degetele, interesînd piciorul.

De aproape 2 ani, în cazurile în care era indicată simpatectomia, am aplicat simpaticoliza lombară prin alcool, după metoda expusă de Th. H. Seldon şi R. R. Jone. După administrarea de morfină cu atropină se face alcoolizarea simpaticului lombar, după tehnica infiltraţiei cu novocaină, injectîndu-se 4 ml alcool de 96°. Am constatat că este o metodă de tratament valoroasă, influenţînd în bine atît temperatura cutanată, cît şi diverşi indici de claudicaţie. Unele rezultate se menţin după 1 an ; în alte cazuri a fost necesară repetarea procedeului după cîteva

Scanned with OKEN Scanner

luni. Bolnavii compară durerea provocată după alcoolizare cu cea produsă de o injecţie de penicilină sau de injectarea substanţei opace pentru arteriografie. Nici un bolnav nu a semnalat dureri mari.

Ca o măsură generală, care se încadrează în terapia patogenetică, nesemnalată în literatură, menţionăm necesitatea restabilirii debitului cardiac. Observaţiile clinice ne-au arătat că apariţia sau agravarea ischemiei periferice coincid cu instalarea fibrilaţiei atriale, iar revenirea ritmului sinuzal reduce sau face să dispară tulburarea irigaţiei periferice.

Dintre staţiunile balneare, se recomandă cele carbo-gazoase (Borsec, Vatra Dornei, Buziaş) şi mofetele de la Tuşnad şi Covasna.

Ca metodă fizioterapeutică, se recomandă termoforul pe abdomen, care produce dilatarea reflexă a vaselor membrelor inferioare. Aplicarea directă de căldură pe membrul bolnav constituie o greşeală : mărind metabolismul ţesutului ischemiat, se accentuează dezechilibrul dintre necesităţile de oxigen şi posibilităţile de aport ale acestuia, declanşîndu-se astfel tulburări trofice grave.

Prescripţii igienice şi dietetice. În cele ce urmează redăm numai indicaţiile care se referă la localizarea aterosclerozei la nivelul membrelor inferioare.

Se înlătură toţi factorii spastici arteriali : nicotina, plumbul, munca cu ciocanul pneumatic sau cu alte instrumente trepidante, microtraumatismele, frigul, *stress*-ul psihic etc.

Scanned with OKEN Scanner

La începutul tratamentului, indiferent de stadiul evolutiv, se recomandă repausul la pat, deoarece favorizează reducerea spasmului arteriolo-capilar. Repausul la pat este obligatoriu în stadiile II și III, bolnavul trebuind să stea cu picioarele la un nivel mai jos cu circa 25—30 cm decît cel al inimii, pentru ca să crească presiunea hidrostatică în membrele inferioare.

Igienei membrelor inferioare i se acordă o importanță deosebită. Ele vor fi păzite de frig ; încălțămintea trebuie să fie comodă ; purtarea jartierelor circulare este contraindicată ; unghiile se taie în linie dreaptă pentru a nu favoriza încarnarea, cauză de complicații, uneori grave, întocmai ca și traumatismele cît de mici. Micozele interdigitale, capabile să favorizeze sau să întrețină ulcerațiile, trec deseori neobservate de medic și, deci, netratate.

Tratamentul simptomatic. Uneori, durerile produse de neuropatia ischemică cedează în timpul repausului la pat și al aplicării tratamentului pentru ateroscleroza obliterantă. Alteori, sînt necesare antinevralgice. Se recomandă administrarea de doze mari de vitamina B_{12} sau de vitamina B_1, dar cu rezultate îndoielnice.

Durerile ischemice, printre cele mai mari din patologie, cedează uneori, temporar, la injecții intraarteriale de vasodilatatoare (10 ml novocaină 1% etc.), alteori numai la opiacee (pericol de obișnuință). Ingestia de băuturi alcoolice concentrate poate avea un efect calmant. În cazuri rebele se preconizează anestezia sau secționarea unor nervi senzitivi.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru liniştirea bolnavilor, pot fi necesare calmantele şi somniferele obişnuite ; rezultate bune se obţin prin clorpromazină sau tranchilizante.

Ulceraţia şi necroza. Într-o regiune ischemiată, ele pot fi cauzate de injurii chiar mici, inofensive pe un teren normal irigat. Profilaxia lor constă în cunoaşterea şi evitarea celor mai frecvente cauze care le produc : traume (mici sau mari, de natură mecanică sau chimică), expunerea la frig, arsuri, micoze, eroziuni produse de încălţăminte, mici intervenţii chirurgicale (de exemplu pentru unghie încarnată). Uneori, apar fără cauze aparente. La bolnavii care zac mult, există pericolul leziunilor de decubit la nivelul picioarelor. Antibioticele pe cale orală, parenterală (inclusiv intraarterială) şi locală se prescriu cînd aceste leziuni se suprainfectează. Local se întrebuinţează comprese călduţe îmbibate cu o soluţie de permanganat de potasiu, 0,20‰ sau de acid boric. După sterilizarea leziunii, o debridare poate fi necesară. În cazurile de ulcere rebele la tratament, dar cu ţesut de granulaţie, se poate propune grefa cutanată.

Chirurgia directă pe artere constituie metoda de elecţie în cazurile în care se poate aplica. Este singura care are o acţiune certă asupra claudicaţiilor intermitente. Ea constă în trombarterectomie, grefe de material plastic, procedee *by-pass* etc. Se pretează la acest tratament cazurile în care leziunile sînt segmentare, fără obstrucţii periferice, cu lumenul arterial păstrat deasupra şi sub segmentul obstruat.

Scanned with OKEN Scanner

Embolia sau tromboza. Tabloul clinic este cel al ocluziei arteriale acute. Sînt trei lucruri de care trebuie să se țină seama : să nu se întîrzie tratamentul chirurgical, să nu se ridice extremitatea bolnavă și să nu fie supusă unei călduri peste 32°. Se poate încerca la început un tratament conservativ : plasarea membrului ischemiat cu 25—30 cm sub nivelul inimii ; vasodilatatoare injectate repetat intraarterial, deasupra stopului ; blocarea ganglionilor simpatici ; prescrierea agenților fibrinolitici (streptokinază) care nu sînt eficaci decît dacă se administrează în primele 6—10 ore, în perfuzii intravenoase, sub controlul coagulării și al fibrinolizei. Prescrierea heparinei este limitată de complicațiile pe care le poate da în cazul cînd este necesară blocarea ganglionilor simpatici sau intervenția chirurgicală (embolectomie etc.). Intervenția chirurgicală se indică dacă tabloul clinic nu se ameliorează, în mod evident, după 2—4 ore de tratament conservativ ; se citează însă cazuri în care rezultatele operației au fost favorabile după mai multe ore de la debutul ocluziei acute. Am observat un asemenea caz la o bolnavă de 73 de ani, la care extragerea embolului (fig. 3) din artera femurală (Clinica de chirurgie I, Cluj, operator : dr. G. Ionescu), la 16 ore după apariția fenomenelor clinice, a dus la dispariția ischemiei (dar bolnava a sucombat în zilele următoare, în urma unui infarct miocardic).

Amputația se indică în cazurile de necroză care depășește degetele, cuprinzînd o porțiune

Scanned with OKEN Scanner

mai mare a piciorului, și la bolnavii la care durerile insuportabile nu pot fi calmate prin tratamentele indicate mai sus.

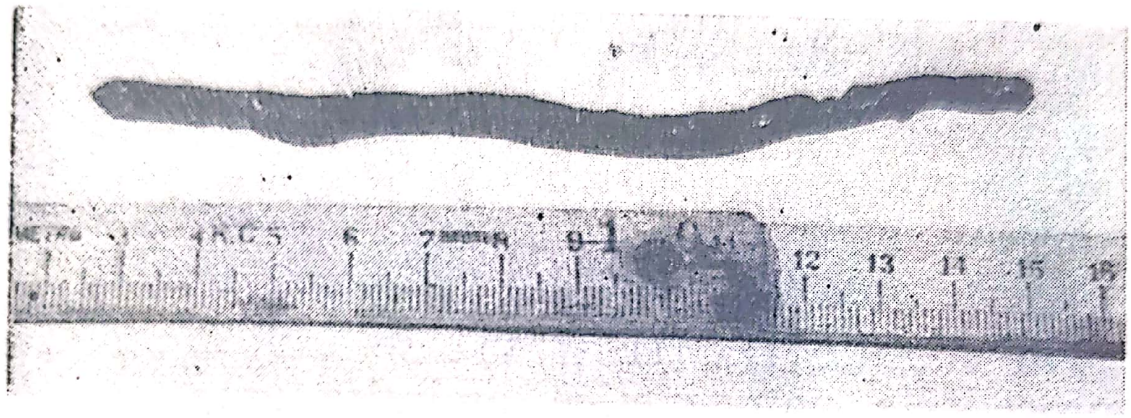

Fig. 3

Modul de aplicare a tratamentului

În toate stadiile se recomandă, la începutul tratamentului, repausul la pat ; el este prelungit în stadiile III și IV (pe cît posibil, pînă la ameliorare netă sau dispariția simptomatologiei acestor ultime două stadii).

În stadiul I, uneori sînt suficiente prescripțiile igienodietetice și cele privind combaterea factorilor cauzali, asociate eventual, uneia din metodele pentru înlăturarea spasmului circulației colaterale : barbotajul l.c.r., scarificarea, simpaticoliza cu alcool, pompajul arterial, simpatectomia. Primele 3 metode își găsesc indicația la bolnavii ale căror artere femurale nu mai au un lumen care să permită puncția pentru pompajul arterial (absența sau diminuarea pronunțată a pulsațiilor femurale). Prima metodă, din cauza reacțiilor de șoc destul de intense, este rezervată bolnavi-

Scanned with OKEN Scanner

lor la care celelalte metode au eşuat şi la care starea generală şi a coronarelor este bună ; în caz contrar, ne mărginim la prescrierea scarificării sau, de preferinţă, a simpaticolizei cu alcool. Dacă ultima este urmată de rezultate bune, dar necesită repetarea prea frecventă a manevrei (fapt care, după noi, nu constituie un inconvenient de seamă), se pune problema simpatectomiei. Cînd lumenul arterei femurale permite puncţia, preferăm pompajul arterial.

În stadiile II, III şi IV, se indică unul din procedeele patogenetice amintite anterior, fără a neglija, bineînţeles, restul prescripţiilor igieno-dietetice şi înlăturarea sau tratamentul factorilor cauzali. Metodele ideale în aceste stadii sînt însă cele oferite de chirurgia directă pe artere, atunci cînd le indică examenul clinic şi arteriografic.

În stadiul IV, în general, amputaţia nu poate fi evitată la bolnavii la care necroza sau ulceraţiile au depăşit degetele şi cuprind porţiuni extinse ale piciorului ; excepţii există însă şi de la această regulă.

Fizioterapia şi tratamentul balnear al aterosclerozei

Factorii fizici, ca şi cei balneo-climatici influenţează reacţiile nespecifice de apărare şi de adaptare a organismului. Ei fac parte din grupa tratamentului patogenetic. Efectul lor, deşi nu spectacular, vine să se adauge şi deseori să consolideze rezultatele obţinute prin celelalte mijloace

Scanned with OKEN Scanner

terapeutice. Proceduri uşoare, simplu şi uşor de executat de către orice pacient, îşi exercită influenţa terapeutică asupra stării sistemului nervos, asupra vasomotricităţii, asupra metabolismului. S-a arătat că, prin aplicarea unor procedeuri fizioterapeutice ca duşul scoţian sau masajul general, se obţine o creştere însemnată a heparinemiei (endogene), cu efecte favorabile asupra metabolismului lipidic şi asupra echilibrului coagulării.

În profilaxia şi tratamentul aterosclerozei se recomandă :

Hidroterapia : băi generale sau parţiale, la o temperatură depinzînd de reactivitatea organismului şi de starea sistemului circulator ; fricţiuni şi spălări parţiale sau parţial complete ; băi indiferente, complete (35—36°, durata 10—15 minute), băi cu peria (la 33—34°), băi ascendente parţiale, duş alternant, duş scoţian, duş-masaj şi băi cu iod (1 kg sare de Bazna + 1 kg sare de bucătărie pentru o baie).

Electroterapia : diatermia cu unde medii şi unde scurte, cu efect coronarodilatator (5—10 minute, timp de 5 zile, apoi 15—20 de minute, de 2 ori pe săptămînă, în total 15—20 de şedinţe ; în doze foarte slabe sînt utile şi în ateroscleroza membrelor inferioare) ; ultrascurte (se cere ca tăria cîmpului să fie extrem de mică) şi ultraviolete, în şedinţe scurte, repartizate pe 10 cîmpuri pe întreg toracele (Clinica de balneologie, Cluj).

Actinoterapia : iradieri cu infraroşii (în tulburări ale circulaţiei periferice) şi helioterapie (băi de soare parţiale, dozate progresiv).

Scanned with OKEN Scanner

Climatoterapia vine să completeze balneoterapia în staţiuni organizate. Este recomandat climatul subalpin şi este contraindicat climatul excitant (alpin, deşert).

Tratamentul balnear. Este un tratament complex care cuprinde ape minerale, climatoterapie, regim alimentar, program de odihnă, cură de teren etc. Nu vor fi trimişi pentru tratament balnear bolnavii cu ateroscleroză în stadiul complicaţiilor, cei cu insuficienţă coronariană cu crize frecvente de angină pectorală, cei cu astm cardiac sau insuficienţă cardiacă congestivă. În aprecierea indicaţiilor şi contraindicaţiilor tratamentului balnear se va ţine cont şi de asocierea aterosclerozei cu alte boli (hipertensiune arterială, reumatism, afecţiuni digestive etc.).

Apele minerale întrebuinţate în cură externă sînt : apele carbogazoase, sulfuroase, acratoterme slab radioactive.

Băile carbogazoase produc vasodilataţie tegumentară, datorită excitării terminaţiilor nervoase şi producerii de histamină şi acetilcolină. Efectele se răsfrîng local, regional şi general. Faur şi colab. au arătat şi efectul lor asupra normalizării lipidelor serice.

Băile carbogazoase călduţe şi puţin concentrate în CO_2 liber scad tensiunea arterială crescută. Ele îşi găsesc o largă aplicare în stadiul iniţial al aterosclerozei membrelor inferioare, influenţînd favorabil circulaţia. Staţiunile balneare indicate sînt : Vatra Dornei, Covasna, Tuşnad, Buziaş, Lipova. Modul de aplicare a procedurilor îl stabileşte, pentru fiecare caz în parte, specialistul balneolog.

Scanned with OKEN Scanner

Băile sulfuroase, cu acțiuni asemănătoare cu ale băilor carbogazoase, antrenează mai puțin hemodinamica ; influențează în schimb mai mult procesele metabolice și de resorbție. Stațiunile cu ape sulfuroase de la noi sînt : Herculane, Govora, Călimănești, Olănești, Pucioasa, Mangalia.

Apele acratoterme și slab radioactive au acțiune sedativă asupra sistemului nervos central, scad tensiunea arterială combat spasmele arteriale (coronare și periferice) ; au slabă acțiune asupra hemodinamicii. Stațiunile balneare în care se face tratament controlat sînt : „Victoria", „1 Mai", Geoagiu.

Mofetele sînt indicate în special în tratamentul aterosclerozei extremităților. Concomitent se fac și băi carbogazoase în stațiunile : Buziaș, Borsec (mofete artificiale), Covasna, Tușnad.

Criterii de apreciere a rezultatelor

Într-o boală cronică cum este ateroscleroza, cu o evoluție care se întinde pe o perioadă de decenii, este greu de apreciat rolul pe care îl au diverșii factori întrebuințați în arsenalul terapeutic al bolii. Acest fapt este cu atît mai evident, cu cît, pînă în prezent, nu dispunem de mijloace certe de diagnostic, nici clinice și nici de laborator clinic. Singura modalitate sigură de diagnostic o reprezintă examenul anatomopatologic ; or, acest diagnostic nu este util terapeutului. În fața acestei situații se impune ca urmărirea evoluției bolii și a efectului tratamentului să se facă pe baza unor criterii, care, prin frec-

Scanned with OKEN Scanner

venţa cu care au fost întîlnite la bolnavii certificaţi ca avînd ateroscleroză (studii retrospective), au cîştigat în practica medicală calitatea de „indici ai aterosclerozei". Accentuăm că, în general, pentru aprecierea rezultatelor terapeutice ne servim de următoarele criterii :

a) **Clinice :** se apreciază simptomele subiective şi obiective, în funcţie de starea anatomofuncţională a vaselor ; aprecierea se face atît static, cît şi dinamic, după efort, cu mijloacele adecvate segmentului arterial studiat. Astfel, arterele coronare pot fi studiate prin : ECG, examen radiologic, coronarografii, debit-timp de circulaţie coronariană cu substanţe radioactive etc. ; arterele cerebrale prin : arteriografie, electroencefalograme, examenul fundului de ochi ; arterele renale prin : aortoarteriografie, urografie, renoscintigrafie etc. ; arterele mezenterice prin : aortomezenterografie ; arterele periferice prin : termometrie cutanată, oscilometrie, arteriografie, viteza undei pulsului, *clearance*-ul tisular cu substanţe radioactive etc. Bineînţeles că unele dintre aceste mijloace sînt rezervate exclusiv cercetărilor ştiinţifice. Pentru practica medicală, medicul, în funcţie de experienţa sa, de mijloacele de investigaţie de care dispune, va alege pe cele mai corespunzătoare cazului dat.

b) **Biochimice,** pentru evidenţierea tulburării în metabolismul lipidic : determinarea nivelului colesterolului seric, a β-lipoproteinelor, a raportului colesterol/fosfolipide şi a lipemiei totale. Pentru cercetare se mai urmăreşte nivelul acizilor graşi liberi, al trigliceridelor, activitatea fibrinolitică, activitatea serum-lipoprotein-lipazei etc.

Scanned with OKEN Scanner

În aprecierea rezultatelor, pe baza criteriilor de mai sus, se cere din partea medicului mult discernămînt și pricepere în a vedea ceea ce se datorește aplicării tratamentului și ceea ce, de fapt, reprezintă evoluția normală, naturală, a bolii. Este cunoscută, de exemplu, variația spontană, periodică, sezonieră și chiar zilnică a nivelului colesterolului seric. De aceea, se recomandă ca în judecarea efectelor terapeutice să se facă apel, întotdeauna, la o serie de indici, la o baterie de teste clinice și biochimice. Și, pentru a încheia acest paragraf, reamintim cele spuse în introducerea capitolului de tratament : ateroscleroza umană este o boală care se dezvoltă în ani și ani de zile ; variații în evoluția bolii se observă numai și numai după perioade lungi de tratament. *Tratamentul de durată devine o necesitate absolută.* Se cere deci perseverare în aplicarea lui și răbdare pentru aprecierea rezultatelor.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul al VIII-lea

Profilaxie

Măsurile de profilaxie cîştigă o importanţă deosebită azi, cînd încă nu dispunem de remedii terapeutice în stare să vindece ateroscleroza. Aplicarea cu eficienţă a acestora implică cunoaşterea, mereu la nivelul cuceririlor contemporane, a tuturor datelor cu privire la etiologia şi patogeneza bolii. Fără o bună cunoaştere a factorilor etiologici şi a mecanismelor responsabile de producerea, evoluţia şi apariţia complicaţiilor bolii, nu se poate face profilaxie. A face profilaxia înseamnă a combate toţi factorii în stare să determine apariţia şi dezvoltarea bolii, precum şi toţi factorii capabili să determine apariţia complicaţiilor. Profilaxia are deci un conţinut bogat : prevenirea apariţiei bolii, prevenirea trecerii bolii din stadiul incipient, biochimic, în stadiul clinic manifest, prevenirea exacerbărilor şi a complicaţiilor. *Principiile generale care stau la baza profilaxiei* sînt asemănătoare cu cele ale tratamentului bolii :

Scanned with OKEN Scanner

— *prevenirea tulburărilor metabolice (a dislipidemiei);*

— *prevenirea tulburărilor în metabolismul peretelui vascular;*

— *prevenirea tulburărilor în echilibrul coagulării şi al activităţii fibrinolitice.*

Pentru îndeplinirea acestor obiective se cere, în mod insistent, *depistarea activă* a persoanelor cu potenţial aterogen şi a celor cu ateroscleroză în stadiul preclinic, fazele cele mai propice aplicării măsurilor de profilaxie. Cercetările arată că boala se dezvoltă timp îndelungat latent, fără manifestări clinice. Durata acestei perioade de dezvoltare se apreciază, în majoritatea cazurilor, la cîteva decenii. Necesitatea stabilirii diagnosticului precoce în această perioadă a bolii şi a individualizării măsurilor de profilaxie este deci evidentă.

Măsurile de profilaxie trebuie să înceapă în copilărie, şi nu mai tîrziu de vîrsta adolescenţei. Unii afirmă că profilaxia bolii trebuie începută de la naştere. În acest sens, după Ilinski, profilaxia adevărată nu este o problemă atît a medicilor care tratează bolile, cît a medicilor de la cabinetele medicale pentru adolescenţi, cabinete şcolare, adică a personalului medical care lucrează cu oameni încă practic sănătoşi. În această muncă trebuie antrenaţi părinţii şi cadrele didactice, prin iniţierea lor asupra cauzelor care duc la apariţia aterosclerozei şi asupra măsurilor pentru înlăturarea lor.

Dintre factorii de risc, exogeni, implicaţi în producerea bolii şi care trebuie să stea în atenţie, notăm: alimentaţia neraţională bogată în ca-

Scanned with OKEN Scanner

lorii (indiferent de originea lor) şi/sau grăsimi saturate, sedentarismul, stările de continuă încordare nervoasă şi infecţiile vasculotrope. Dintre factorii de risc endogeni se notează în special predispoziţia ereditară, dereglările endocrine (tiroidiene şi ale gonadelor) şi ale activităţii de reglare vasculo-metabolică a sistemului nervos central. Tot printre factori aterogeni notăm şi o serie de boli ca : diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, hipotiroidismul, obezitatea. Prin măsurile de terapie adresate acestor boli se realizează în fond şi profilaxia aterosclerozei, cunoscută fiind frecventa asociere a ei cu aceste boli.

O atenţie şi extindere deosebite se acordă tratamentului general, adică măsurilor de igienă a muncii, odihnei, alimentaţiei şi măsurilor de cultură fizică medicală. Am insistat asupra acestora, deoarece valoarea lor în tratamentul şi mai ales în profilaxia aterosclerozei este aproape unanim acceptată. Considerăm că este necesar să accentuăm asupra efectelor deosebite pe care măsurile de igienă şi alimentaţie le au în profilaxia bolii şi să le recomandăm în toate cazurile de predispoziţie la îmbolnăvire sau de ateroscleroză clinic latentă sau manifestă. De asemenea, se cuvine să amintim aci şi rolul favorabil pe care îl are combaterea bolilor care clinic evoluează deseori în asociere cu ateroscleroza. Acest fapt este cu atît mai justificat, cu cît, după cum s-a arătat în numeroase lucrări ale colectivului clinicii noastre, există argumente etiopatogenetice şi clinice pentru o înrudire patogenetică între aceste boli. În sensul acestei concepţii, cîmpul

Scanned with OKEN Scanner

implicațiilor etiologice ale aterosclerozei se lărgește și cuprinde, în mare parte, și implicațiile etiologice, factorii de risc al hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat și obezității. Aceasta este valabil nu numai pentru factorii din mediul extern, ci și pentru factorii mediului intern. Astfel, de exemplu, predispoziția ereditară la ateroscleroză nu va cuprinde în aria ei numai descendenții din părinți suferind de ateroscleroză, ci și descendenții celor cu hipertensiune arterială, diabet zaharat și obezitate. În felul acesta numărul predispușilor, al candidaților la ateroscleroză, este considerabil sporit, iar măsurile de profilaxie a bolii trebuie aplicate tuturor acestor descendenți. O lucrare valoroasă în acest domeniu a fost făcută în clinica noastră de Orha.

În baza aceluiași principiu, al combaterii condițiilor favorizante pentru apariția aterosclerozei, în profilaxia bolii se înscriu și *asanarea focarelor de infecție, combaterea proceselor vasculare inflamatoare, bacteriene sau abacteriene* (arteriopatii reumatismale, rickettsiene, alergice etc.), *precum și a tulburărilor endocrine* (tiroidiene și gonadice).

Se pune problema, *cui trebuie să fie adresate măsurile de profilaxie*, pe cine trebuie să cuprindă programul de profilaxie a bolii. Din cele relatate anterior, ținînd seama de înțelesul complex al noțiunii de profilaxie, reiese că măsurile îndreptate spre prevenirea bolii, oprirea evoluției ei și evitarea complicațiilor trebuie să cuprindă :

1. *Pe cei predispuși la ateroscleroză*, prin ereditate (descendenți din părinți suferinzi de ateroscleroză, hipertensiune arterială, diabet zaharat

și/sau obezitate) sau prin intervenția unui factor de risc în cursul vieții (supragreutate, climax artificial, supranutriție plus muncă sedentară etc.).

2. *Pe cei cu afecțiunea în stadiul preclinic* (biochimic). În acest stadiu o importanță capitală capătă examenul de laborator în stare să depisteze diversele modificări în metabolismul lipidic (nivelul colesterolului, al lipidelor, β-lipoproteinelor serice etc.) ; uneori, pentru depistarea acestora sînt necesare teste de încărcare metabolică (cu grăsime) sau vasculară (cu noradrenalină).

Aplicarea măsurilor de profilaxie la aceste două categorii de bolnavi poate duce la prevenirea bolii. Dacă boala este descoperită în stadiul preclinic, se poate obține vindecarea ei. Această constatare, evidentă în experiențele pe animale, a fost verificată și la om.

3. *Cei cu afecțiunea clinic manifestă* (coronariană, cerebrală, mezenterică, renală, periferică etc.). Scopul măsurilor de profilaxie la acești bolnavi constă în oprirea procesului de evoluție a bolii prevenirea recidivelor și a complicațiilor. Măsurile de profilaxie se diferențiază și după predominanța localizărilor și a simptomelor clinice. Rezultatele obținute la această categorie de bolnavi sînt cu mult inferioare celor obținute la primele două categorii de bolnavi amintite mai sus. După cum au arătat Oliver și Boyd, la un bărbat de 50 de ani care a prezentat infarct miocardic, aplicarea tuturor măsurilor protectoare posibile, inclusiv a tratamentului anticoagulant de lungă durată, nu va împiedica decît

Scanned with OKEN Scanner

în mod excepțional revenirea a noi accidente coronariene, chiar dacă colesterolemia a fost scăzută la un nivel acceptabil. Moses a insistat, cu dreptate, asupra faptului că determinarea colesterolului seric va trebui să facă parte din examinările de rutină, obligatorii pentru fiecare pacient după vîrsta adolescenței. Practicînd această metodă la studenții Universității din Pittsburg, a găsit la aproximativ 10% dintre ei nivelul colesterolului seric mult peste limitele normalului.

La întrebarea dacă aplicarea măsurilor preconizate este eficientă în profilaxia aterosclerozei, răspunsul este categoric afirmativ. Numeroși autori, pe numeroase studii, au demonstrat, cu prisosință, acest fapt și colectivul clinicii noastre după o experiență de mai bine de 15 ani s-a convins că împotriva aterosclerozei se poate lupta cu cele mai bune rezultate prin aplicarea măsurilor de profilaxie. *O notă de optimism, fundamentat științific și verificat în practică, își face tot mai mult loc în perspectiva tratamentului aterosclerozei, boală cu largă răspîndire în masă și cu implicații social-economice deosebit de severe.* Înfăptuirea măsurilor de mai sus este posibilă însă numai în cazul însușirii continue a cunoștințelor din domeniul etiologiei și patogeniei aterosclerozei și a biochimismului metabolismului lipidic. Aceste eforturi trebuie conjugate cu interesul pentru găsirea de noi mijloace de diagnostic în stadiile precoce ale bolii, stadii în care aplicarea măsurilor profilactice corespunzătoare duce la prevenirea sau vindecarea bolii.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor responsabil: Dr. OPRIAN OVIDIU
Tehnoredactor: AFILIPOAIEI ELENA

Dat la cules: 05.03. 1968. Bun de tipar: 25.05. 1968. Apărut: 1968. Tiraj: 6300 + 120 ex. legate. Hîrtie: tipar înalt A de 63 g/m², 32/700 × 900. Coli editoriale: 8,05. Coli de tipar: 6,5. A.: 2367/1968. C.Z. pentru bibliotecile mari: 616.13–002.2–08. C.Z. pentra bibliotecile mici: 616.13

Întreprinderea poligrafică „Informația" str. Brezoianu 23–25 București, comanda 118

Scanned with OKEN Scanner